

Über Synthese
und chemisches Verhalten bromierter
 α -Benzamino α -cinnamyliden-
essigsäuren und verwandter
Verbindungen

von
Ludwig Nüßlein
aus Erlangen

E.-N.

1961

Über Synthese und chemisches Verhalten bromierter α -Benzamino-

α -cinnamyliden-essigsäuren und verwandter Verbindungen

Inauguraldissertation

der Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Ludwig Nüßlein

aus Erlangen

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 19. 7. 1961

Dekan: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. R. Pfleger

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Inhaltsverzeichnis x)

	Seite
<u>Allgemeiner Teil</u>	
Einleitung	1
Diskussion über die voraussichtliche Eignung des 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) für die Synthese von Hydroxyaminosäuren	2
Über die Isomerie des 2-Phenyl-4-cinnamyliden- oxazolons-(5)	5
Bromierung des 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons- (5) (II) in Acetanhydrid	8
in Eisessig	10
Verhalten des 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- α, β, γ -tri- brompropylden)-oxazolons-(5) (VI) gegen schwache hydrolytische Einflüsse	12
Strukturbeweis der Bromierungsprodukte des 2- Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5)	14
Strukturproblem des Hydrolysenproduktes IX und seiner Folgeprodukte	17
Darstellung und chemisches Verhalten des 2- Phenyl-4-(β -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (XVIII)	24
Darstellung und chemisches Verhalten des 2- Phenyl-4-(γ -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (XIX)	28
IR-Spektren	31
Literaturverzeichnis	34
<u>Experimenteller Teil</u>	
Beschreibung der Verbindungen	36-72
Verzeichnis der beschriebenen Verbindungen	73-74
<u>Zusammenfassung</u>	75-76

x) Anm./ Zur besseren Lesbarkeit ist der Zusammenfassung
(Seite 75/76) eine aufklappbare Tabelle mit den Bezif-
ferungen der Verbindungen und ihren Strukturformeln
beigefügt.

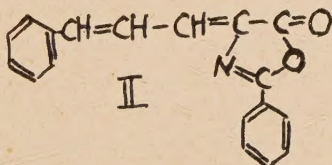
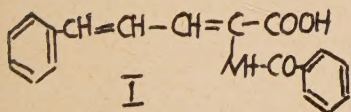


Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Die in einer Reihe früherer Arbeiten behandelte Halogenierung der α -Acylaminozimtsäuren bzw. ihrer Azlactone hat zu manchen interessanten Ergebnissen geführt ^{1,2,3,4,5}, wenn auch die ursprüngliche Absicht, auf diese Weise zu einer Phenylserinsynthese zu gelangen, sich nicht realisieren liess.

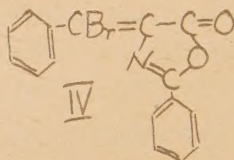
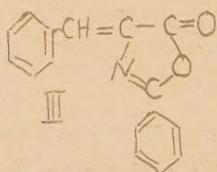
In der vorliegenden Arbeit sollten nun bromierte Derivate der vinylogenen Verbindung, der α -Benzamino- α -cinnamyliden-essigsäure (I), bzw. des entsprechenden Azlactons (2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5)) (II)



dargestellt und ihre Eignung für die weitere Umwandlung in Hydroxyaminosäuren untersucht werden.

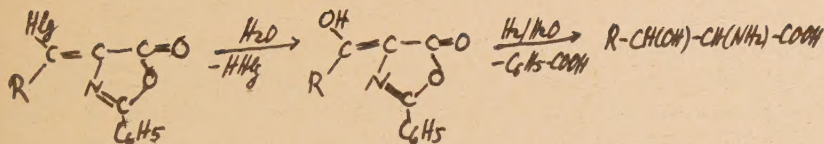
Diskussion über die voraussichtliche Eignung des 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) für die Synthese von Hydroxyaminosäuren

Bei der Bromierung des Azlactons der α -Benzaminozimtsäure, des 2-Phenyl-4-benzyliden-oxazolons-(5), (III) in Eisessig wird das Wasserstoffatom der exocyclischen Kohlenstoffdoppelbindung durch Brom ersetzt. Bei der Einwirkung von Brom in Acetanhydrid findet dagegen keine Reaktion statt.



Der Grund dafür ist darin zu sehen, dass im 2-Phenyl-4-benzyliden-oxazolone-(5) (III) ein über das ganze Molekül hinweg resonanzstabilisiertes quasilaromatisches System vorliegt, in dem das Wasserstoffatom an der exocyclischen Doppelbindung so fest gebunden ist wie an Phenylkernen. Eine Bromierung ist ohne Katalysatoreinwirkung erst dann möglich, wenn der quasilaromatische Zustand durch Öffnung des Oxazolonringes aufgehoben wird. Eine Störung in diesem Sinne tritt ein bei der Lösung in Eisessig, wobei, wenn auch nur in geringem Masse, unter gleichzeitiger Bildung von Acetanhydrid eine Aufspaltung zur α -Benzaminozimtsäure erfolgt, in der der Wasserstoff an der Kohlenstoffdoppelbindung leicht durch Brom substituiert wird. Die entstehende Säure wird leicht zum 2-Phenyl-4-(phenyl-brommethylen)-oxazolone-(5) (IV) cyclodehydratisiert.

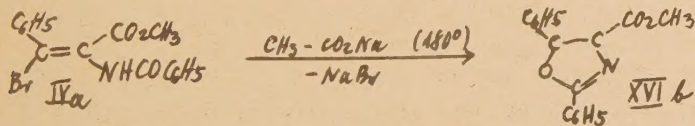
In einer diesem bromierten Azlacton IV ähnlichen Verbindung, dem 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolone-(5) (V), ist das Chloratom sehr beweglich ^{6a,7)}. Es verhält sich wie ein vinyloges Säurehalogenid. Es müsste demnach möglich sein, von Verbindungen dieses Typs ausgehend (Ersatz des Halogens durch die Hydroxylgruppe, anschliessende Reduktion und Hydrolyse) zu Serinderivaten zu gelangen.



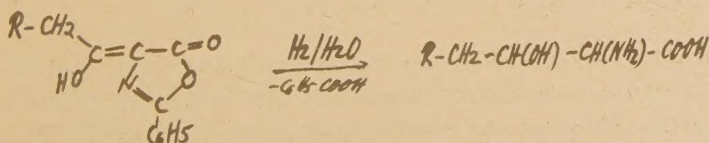
IV R = C₆H₅, Hlg = Br

V R = H, Hlg = Cl

Die Ähnlichkeit von IV und V ist aber nur formal, denn im Gegensatz zu V ist in IV durch den in sich resonanzstabilisierten, quasiaromatischen Charakter die Austauschbarkeit des Halogens weitgehend aufgehoben. In dem durch Methanolyse von IV erhaltenen Methylester IVa gelingt dagegen der Ersatz des Bromatoms durch die Hydroxylgruppe, aber erst unter so drastischen Bedingungen (mit Na-Acetat in Eisessig bei 180°), dass dabei Cyclisierung zum Oxazol erfolgt ¹⁾.

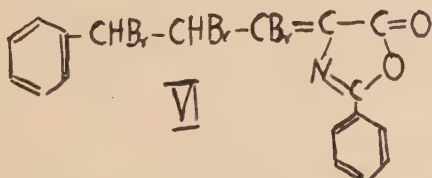


Anders als die Verbindung IV müssten sich Verbindungen verhalten, in denen die durchlaufende Konjugation der Doppelbindungen durch einen aliphatischen Rest unterbrochen ist, d.h. in denen der Phenylkern an der exocyclischen Doppelbindung in IV durch einen araliphatischen Rest ersetzt ist. In solchen Verbindungen müsste sich der Charakter des vinylogenen Säurehalogenids wieder bemerkbar machen, so dass sie sich leicht in die entsprechenden vinylogenen Säuren, in die von Attenburrow ⁸⁾ und von Cornforth ^{6b)} synthetisierten 2-Phenyl-4-(α-hydroxyalkylen)-oxazolone-(5) überführen lassen müssten, deren Reduktion mit Hydrolyse die erwünschten Hydroxyaminosäuren ergeben müsste.



Soweit die Hydroxyalkylenverbindungen auf dem von Attenburrow beschrittenen Weg über die Umsetzung von Säureanhydriden oder Säurehalogeniden mit Natriumhippurat oder Hippursäureazlacton leicht zugänglich sind, ist natürlich der Weg über die 4-(α-Halo-

schen Doppelbindung eine stabile Bromanlagerung erfolgt, so dass damit folgende Verbindung VI resultiert:

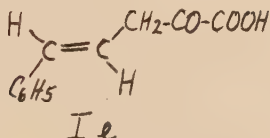
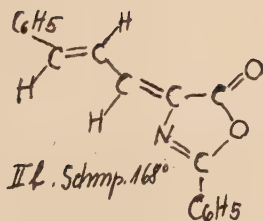
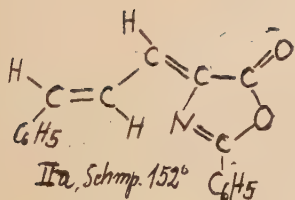


In dieser Verbindung VI ist die im Ausgangsmaterial 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) (II) vorliegende Resonanzstabilisierung über das ganze Molekül aufgehoben, so dass also grundsätzlich das an der Doppelbindung befindliche Bromatom, ähnlich wie im 2-Phenyl-4-brommethylen-oxazolons-(5) (V), leicht austauschbar sein müsste. Wenn nun die Hydrolyse an diesem Bromatom schneller verläuft, als Veränderungen an den anderen Bromatomen - im Sinne der hydrolysestörenden Rückbildung einer Styrylgruppierung - erfolgen, sollte damit ein Weg für die Synthese eines Serinderivates gegeben sein. Bevor auf die Bromierung von II eingegangen wird, seien einige Beobachtungen beschrieben, die bei der Darstellung des Azlactons II gemacht wurden.

Über die Isomerie des 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5)

Schon Erlenmeyer hat angegeben, dass bei der Umsetzung von Zimtaldehyd mit Hippursäure das 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) (II) mit einem sehr ungenauen Schmelzpunkt zwischen 130 und 145° anfällt. Eine reine Verbindung vom Schmelzpunkt 152° konnte Erlenmeyer nur auf dem Umweg über die α -Benzamino- α -cinnamyliden-essigsäure (I) erhalten. Es wurde nun gefunden, dass die Darstellung dieser reinen Verbindung vom Schmelzpunkt 152° wesentlich günstiger verläuft, wenn man die Reinigung nicht wie Erlenmeyer über die Säure, sondern über den entsprechenden Methylester vornimmt. Dieser durch alkalische Methanolyse des Azlactons II erhaltene Ester zeigte bereits nach ein- bis zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol einen konstanten Schmelzpunkt von 163° (Ib).

Der Ester lässt sich sehr bequem in einem Gemisch von Aceton/ Natronlauge zur Säure Ia vom Schmp. 243° (Zers.) verseifen, die beim Erwärmen mit Acetanhydrid das Azlacton vom Schmelzpunkt 152° (IIa) in Form von zitronengelben Nadeln ergibt. Aus der alkalischen Mutterlauge der Methanolyse lässt sich durch Ansäuern eine Säure vom ungenauen Schmelzpunkt um 190° erhalten, die sich mit Acetanhydrid in ein Azlacton IIb verwandeln lässt, das in orangefarbenen Kristallen vom Schmelzpunkt 168° anfällt. Dieses Azlacton ist nach der Elementaranalyse isomer mit dem Azlacton IIa. Der Mischschmelzpunkt beider Azlactone liegt beim Schmelzpunkt des rohen Azlactons ($130-140^{\circ}$). Um die Zuordnung der geometrischen Isomeren zu ermitteln, wurden UV- und IR-Spektren aufgenommen. Diese sowie andere in dieser Arbeit erwähnte Spektren wurden von Herrn Dr. S. Läufer - Tübingen aufgenommen und diskutiert. Einige dieser Spektren sind auf Seite 34 wiedergegeben. Aus den in der Ultravioletabsorption geltenden Regeln und auch aus den IR-Spektren lässt sich für beide Verbindungen hinsichtlich der Doppelbindung im Styrylrest Transkonfiguration ableiten. Dies war auch genetisch durch die Synthese aus dem trans-Zimtaldehyd zu erwarten. Die Isomerie ist also durch die semicyclische Doppelbindung am Oxazolring bedingt. Obgleich die Bandenverschiebungen im IR und UV nur gering sind, erlauben sie doch eine Zuordnung der höherschmelzenden (orangeroten) Form IIb zur cis-, der tieferschmelzenden (gelben) Form IIa zur trans-Konfiguration, bezogen auf den Styrylrest und auf die Carbonylgruppe. Die cis-Form IIb lässt sich nach Carter ¹¹⁾ durch längere Einwirkung von Pyridin bei Zimmertemperatur teilweise in die trans-Form IIa umwandeln. Beide Azlactone lassen sich durch Hydrolyse bzw. Methanolyse zu entsprechenden isomeren Säuren Ia (Schmp. 243° (Zers.)) und Ic (Schmp. 210° (Zers.)) bzw. Methylestern Ib (Schmp. 163°) und Id (Schmp. $123-4^{\circ}$) aufspalten. Bei energischer Hydrolyse in Eisessig-Salzsäure werden die isomeren Verbindungen zur trans-Styrylbrenztraubensäure (Ie) abgebaut, wobei naturgemäss die Isomerie aufgehoben wird.



Es sei hierbei darauf hingewiesen, dass die Styrylbrenztraubensäure erst in jüngerer Zeit durch eine recht umständliche Synthese bekannt geworden ist ¹²⁾. Durch die erwähnte Hydrolyse ist sie - besonders bei Verwendung der analogen α -Acetamino- α -cinnamyliden-essigsäure - sehr bequem zugänglich geworden.

Auch bei der Bromierung der isomeren Azlactone IIa und IIb ergeben sich gleiche Reaktionsprodukte, so dass man zu diesem Zweck von dem rohen Azlacton ausgehen kann. Bei anderen bromierten 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolonen-(5) oder ihren Folgeprodukten, die durch Synthese aus α - bzw. β -Bromzimaldehyd erhalten wurden, wurde jedoch wiederholt das Auftreten geometrischer Isomere beobachtet, deren Auftrennung später besprochen wird.

In den folgenden Abschnitten werden die Bromierung von II und Reaktionen der Bromierungsprodukte beschrieben.

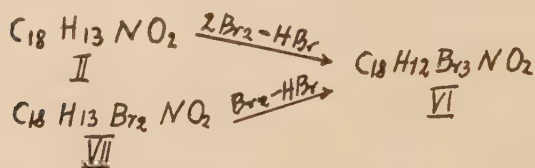
oxazon-(5) (II) zu erkennen, denn bekanntlich lassen sich α, β -Dibromalkane leicht zu entsprechenden Olefinen debromieren. So lassen sich z. B. Chalkondibromide ausser mit Zinkstaub auch durch reduzierende Salze wie CrCl_2 ¹⁴⁾ oder durch Kochen mit KJ in Aceton in die entsprechenden Styrylketone überführen ¹⁵⁾. Bei der Umsetzung von α, β -Dibenzoyl-aethylen-dibromid mit Phenylhydrazin entsteht das Bis-phenylhydrazon des Dibenzoylaethylens ¹⁶⁾.

Offenbar noch viel leichter als in den angeführten Beispielen erfolgt die Bromabspaltung bei der Dibromverbindung VII. Bereits Kochen mit Aceton bewirkt die Abspaltung von Brom unter Bildung von Bromwasserstoff und Bromaceton, wobei der abgespaltene Bromwasserstoff den Vorgang stark beschleunigt, da in Gegenwart von CaCO_3 die Reaktion nur langsam verläuft. Auch durch Kochen mit Acetanhydrid wird II zurückgebildet. Der Vorgang wird hierbei durch Zusatz von Raney-Nickel stark gefördert. Durch kurzes Erwärmen in Eisessig lässt sich VII umkristallisieren. Längeres Kochen jedoch führt, wie offenbar bei allen als Bromacceptoren wirkenden Lösungsmitteln, zu weitgehender Veränderung.

Auch die bei α, β -Dihalogenalkanen häufig beobachtete Bromwasserstoffabspaltung unter Ausbildung einer Bromalkengruppierung ¹⁷⁾, lässt sich bei VII durchführen. Lässt man ein Gemisch von Pyridin und Dioxan oder von wässriger Salzsäure und Eisessig auf VII ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_3$) einwirken, so findet teilweise auch eine Bromwasserstoffabspaltung statt, wobei gleichzeitig der Oxazonring zur Säure aufgespalten wird. Auf die Struktur des durch anschliessende Behandlung mit Acetanhydrid resultierenden Monobromazlactons $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ (XIX) wird später eingegangen. Die Dibromverbindung VII ist verhältnismässig unbeständig. Sie zersetzt sich, selbst bei trockner Lagerung, in einigen Wochen.

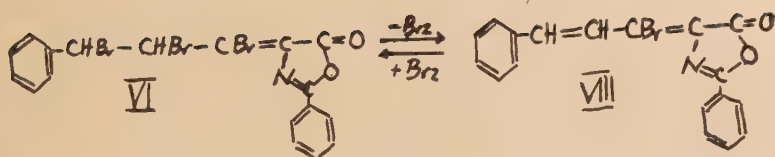
Bromierung von 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazol-5)TM (II) bzw. 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- β , γ -dibrompropyliden)-oxazol-5) (VII) in Eisessig

Das 2-Phenyl-4-benzyliden-oxazol-5) (III) und das Dibromazlacton (VII) erweisen sich in Acetanhydrid gegen Brom als indifferent. Es war nun interessant, das Verhalten beider Verbindungen bei der Bromierung in Eisessig zu vergleichen, bei der in III der Wasserstoff an der semicyclischen Doppelbindung durch Brom substituiert wird. Die Versuche haben ergeben, dass sich beide Verbindungen tatsächlich gleichartig verhalten. Die Bromierung von VII ($C_{18}H_{13}Br_2NO_2$) führt zu dem schon einleitend erwähnten Tribromderivat VI ($C_{18}H_{12}Br_3NO_2$), in dem der Summenformel nach ein Wasserstoffatom der Verbindung VII durch Brom ersetzt ist. Zum gleichen Körper führt auch unter gleichen Bedingungen die Bromierung des 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-5) (II).

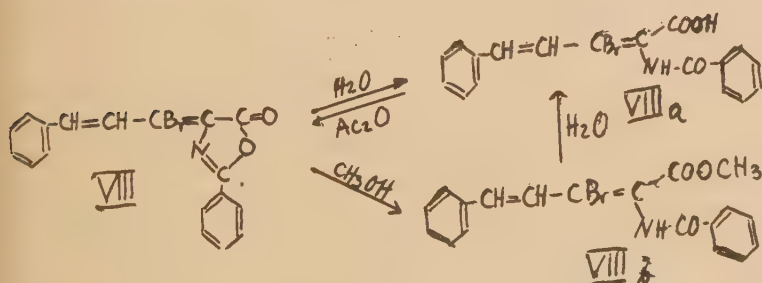


Der angenommenen Formulierung nach liegt in VI und VII das gleiche Strukturelement wie in α , β -Dibromalkanen vor. Dementsprechend wird wie aus VI auch aus VII sehr leicht ein Mol Brom abgespalten, so dass sogar **anfangs** das Umkristallisieren von VI und VII Schwierigkeiten bereitet hat. VI hat sich dabei als wesentlich beständiger erwiesen als VII.

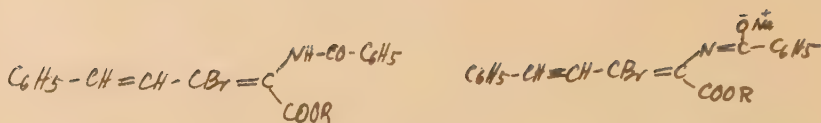
Am besten gelingt die Abspaltung von zwei Bromatomen auch bei VI durch Kochen in Acetanhydrid oder in Tetrahydrofuran mit Raney-Nickel. Man erhält so aus dem gelben Tribromazlacton VI das rotbraune Monobromazlacton VIII, dem man die Formel des 2-Phenyl-4-(α -brom-cinnamyliden)-oxazolons-5) zuschreiben müsste. Es ist also demnach ein Vinyloges (VIII) des 2-Phenyl-4-(phenyl-brommethyl)-oxazolons-5) (IV) entstanden.



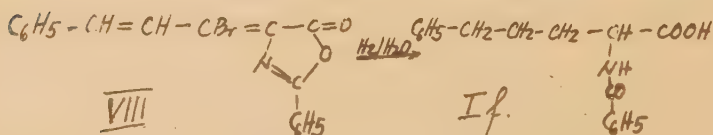
VIII kann übrigens ebenso leicht wie VII durch Bromieren in Eisessig wieder in VI zurückverwandelt werden. In VIII lässt sich das Bromatom, der Formulierung entsprechend, ebenso schwer austauschen wie in IV. Infolgedessen lässt sich auch VIII ohne weiteres durch Hydrolyse zur entsprechenden Säure VIIIa, durch Methanolyse zum Methylester VIIIb aufspalten, was ohne weitgehende Zersetzung bei VI und VII nicht möglich ist. Der Ester VIIIb lässt sich ohne Schwierigkeit zur Säure VIIIa verseifen und auf diesem Wege in VIII zurückführen.



Bei der alkalischen Verseifung, die zweckmässig in acetonischer Lösung durch Zusatz von Alkali vorgenommen wird, wurde bei Ester VIIIb und allen anderen Estern dieser Reihe eine intensive Gelbfärbung beobachtet. Auch die Säure VIIIa löst sich in Natronlauge mit gelber Färbung, während die Lösung in Hydrogencarbonatlösung farblos ist. Vermutlich beruhen die Salzbildung des Esters und die Gelbfärbung im stark alkalischen Milieu auf einer Enolisierung der Benzoylgruppe. Das gelbe Estersalz lässt sich isolieren und durch Ansäuern in den farblosen Ester zurückverwandeln. Die Verseifung zur Säure verläuft bei Raumtemperatur sehr langsam.

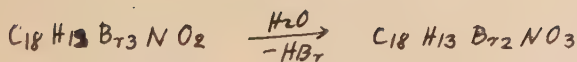


Durch Wasserstoff wird das Bromatom in VIII leicht ausgetauscht. Bei der katalytischen Hydrierung werden dabei gleichzeitig die Doppelbindungen hydriert und der Oxazoloneering spontan hydrolytisch aufgespalten. Die so erhaltene α -Benzamino- δ -phenylvaleriansäure (If) lässt sich ebenso aus den anderen besprochenen Bromierungsprodukten und selbstverständlich auch aus I oder II darstellen.



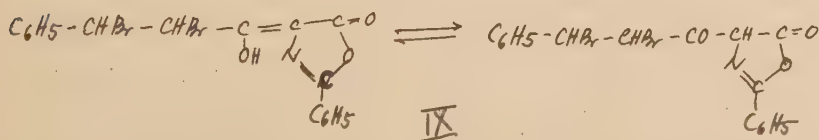
Verhalten des 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- α, β, γ -tribrompropyliden)-oxazolons-(5) (VI) gegen schwache hydrolytische Einflüsse (Austausch des an der exocyclischen Doppelbindung befindlichen Bromatoms gegen die Hydroxylgruppe)

Der angenommenen Formulierung für VI als 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- α, β, γ -tribrompropyliden)-oxazolone-(5) entsprechend gelingt es, im Gegensatz zum 2-Phenyl-4-phenylbrommethyliden (IV) bzw. 4-(α -bromcinnamyliden)-oxazolone-(5) (VIII) ausserordentlich leicht, das an der Doppelbindung befindliche Bromatom durch die Hydroxylgruppe zu ersetzen unter Bildung der Verbindung IX. Die Verbindung VI verhält sich also, wie erwartet, wie ein vinyloges Säurebromid, und der Austausch des an der Doppelbindung befindlichen Bromatoms erfolgt primär und so schnell, dass ein Angriff auf die beiden aliphatisch gebundenen Bromatome, der das Bromatom an der semicyclischen Doppelbindung inaktivieren würde, ausbleibt.

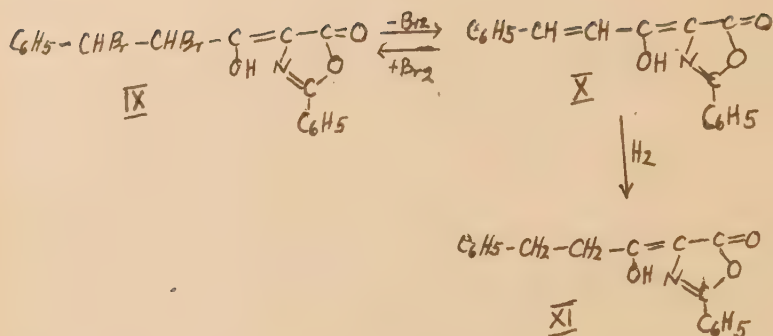


Diese Reaktion gelingt, indem man VI in Eisessig löst, Wasser - und zur Vermeidung vorzeitigen Ausfallens von VI zusätzlich Isopropanol - hinzufügt. Dementsprechend wird bei der Bromierung vom 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolon-(5) (II) in Eisessig, wenn man nach der Bromzugabe Wasser-Isopropanolgemisch hinzusetzt, nur IX erhalten. Die Bildung von IX aus VI geht sogar so leicht vor sich, dass aus der bei der Darstellung von VI anfallenden essigsäuren Mutterlauge nach Stehen über Nacht sich fastreines IX abscheidet. Geht man bei der Bromierung in Eisessig statt von II von der entsprechenden Säure I aus, so wird nur IX gebildet. Es ist dies ein Sonderfall der von Roedig und Becker eingehend beschriebenen Umsetzungen β -halogensubstituierter α, β -ungesättigter Carbonsäuren mit nucleophilen Reagenzien¹⁸⁾.

Wenn die bisher auf Analogieschlüssen begründete Formulierung für VI richtig ist, sollte für IX die Struktur des 2-Phenyl-4-(β -phenyl- β, γ -dibrom- α -hydroxy-propyliden)-oxazolons-(5) bzw. 2-Phenyl-4-(β -phenyl- α, β -dibrom-propionyl)-oxazolons-(5) angenommen werden.



Mit dieser Struktur stimmt auch die leichte Eliminierbarkeit der beiden Bromatome überein wobei sich - wie im Falle von VI und VII - das Kochen mit Raney-Nickel, zweckmässig in diesem Fall in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, bewährt hat. Man gelangt bei der Entbromierung von IX zur Verbindung X, die sich leicht durch Bromierung wieder in IX zurückverwandeln lässt. Bei der katalytischen Hydrierung von X werden, entgegen der Erwartung, maximal nur zwei Wasserstoffatome aufgenommen unter Bildung von XI.

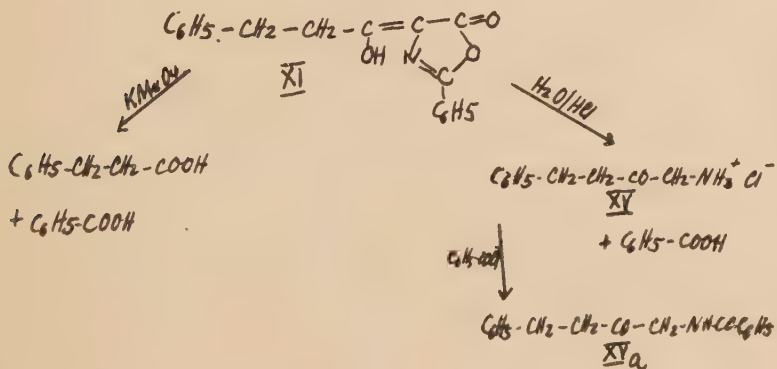


Strukturbeweis der Bromierungsprodukte des 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5)

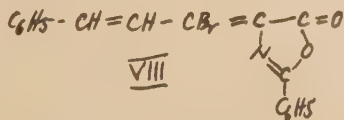
Verbindungen mit der Struktur der 4-Hydroxymethylen-oxazolone-(5), wie sie für IX, X und XI formuliert wurde, sind in jüngerer Zeit eingehend bearbeitet worden. Sie werden als gelbliche Körper beschrieben, die Eisenchlorid-Reaktion zeigen und sich hydrolytisch sehr leicht zu entsprechenden α -Acylamino-ketonen bzw. Aldehyden aufspalten lassen ¹⁹⁾.

Entgegen dieser Charakterisierung sind IX, X und XI - abgesehen von der leichten Debromierbarkeit von IX - sehr beständige, farblose Körper, die keine Eisenchlorid-Reaktion zeigen. Sie geben mit Alkalien sehr schwer lösliche Salze. Das Natriumsalz von X, das in heterogener Reaktion durch Erwärmen mit Natronlauge entsteht, ist praktisch wasserunlöslich. Die hydrolytische Spaltung (Eisessig/Salzsäure), die an XI durchgeführt wurde, verläuft ausserordentlich langsam. Als Spaltprodukt wird neben Benzoesäure das 2-Oxo-4-phenyl-butylamin-hydrochlorid (XV) erhalten, dessen Struktur durch Überführung in das bekannte N-Benzoylderivat (XVa) bewiesen wurde ²⁰⁾. Durch dieses Abbauprodukt, auf dessen Bewertung für die Strukturaufklärung von XI später eingegangen wird, ist die Lage des Sauerstoffs in der Seitenkette in XI eindeutig bewiesen. Ein weiterer Beweis ist in den papierchromatographisch ermittelten oxydativen Spaltprodukten von XI zu sehen, unter denen neben Benzoesäure Hydrozimtsäure festgestellt wurde.

Hydrozimtsäure hätte sich nämlich nicht bilden können, wenn, was sonst nur noch möglich gewesen wäre, der Sauerstoff α - oder β -ständig zum Phenylkern in der Seitenkette lokalisiert gewesen wäre.

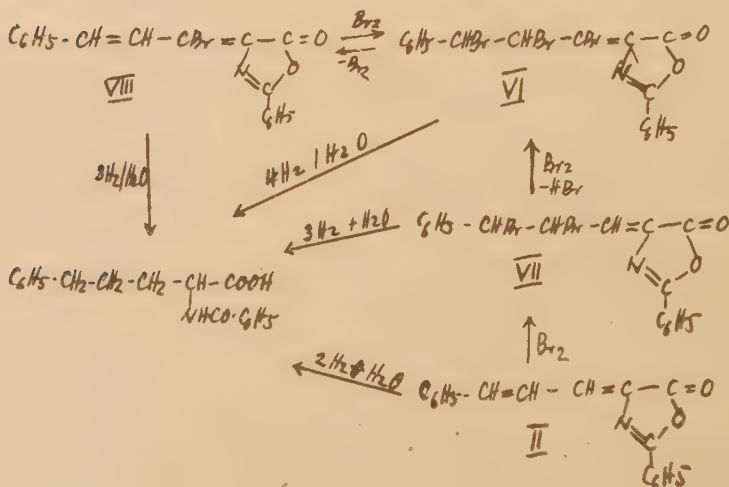


Die Verbindung X lässt sich nun nicht nur durch Entbromieren von IX, sondern auch durch Umsetzung des Monobromesters VIIIb mit Natriumacetat in Eisessig bei 180° erhalten. Aus dieser Reaktion geht eindeutig die Stellung des Bromatoms in VIII bzw. VIIIa und VIIIb hervor. Der Verbindung VIII kommt also die angenommene Struktur des 2-Phenyl-4-(α -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) zu.



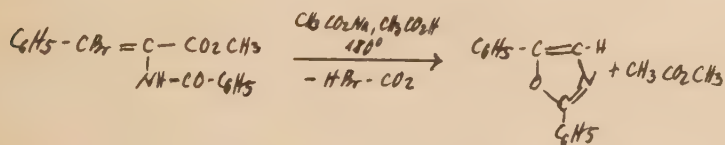
Aus dieser wichtigen Feststellung ergibt sich zwangsläufig auch die für VI angenommene Struktur. Die Bromaddition an VIII unter Bildung von VI kann nämlich, wie das Formelbild zeigt, nur an der Doppelbindung des Styrylrestes erfolgt sein. Die leichte Eliminierbarkeit von zwei Bromatomen aus VI ist durch ihre Nachbarstellung ohne weiteres verständlich. VI besitzt also die eingangs formu-

lierte Struktur des 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- α,β,γ -tribrom-propyliden)-oxazolons-(5). Wegen der leichten Abspaltung der beiden Bromatome der Dibromverbindung VII muss auch in ihr das Strukturelement eines α,β -Dibromalkans angenommen werden. Wäre nun die Bromaddition an II unter Bildung von VII nicht an der Styryl- sondern an der semicyclischen Doppelbindung erfolgt, so würde, wie aus ähnlichen Beispielen der Bromierung der 4-Alkyliden bzw. Aryliden-oxazolone-(5) hervorgeht ^{1,2)}, keine Brom-, sondern eine Bromwasserstoffabspaltung stattfinden. Eine Bromwasserstoffabspaltung lässt sich bei VII zwar, wie bei α,β -Dibromalkanen, unter bestimmten Bedingungen auch erreichen, aber das entstehende Monobromprodukt ist nicht identisch mit dem α -Bromderivat VIII, sondern es ist, wie sich später herausstellte, das entsprechende γ -Bromderivat. Aus diesen Befunden und aus der Bromierbarkeit von VII zu VI ergibt sich für VII notwendig die Struktur des 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- β,γ -dibrom-propyliden)-oxazolons-(5).



Strukturproblem des Hydrolysenproduktes IX und seiner Folgeprodukte

Die Bildung von IX aus dem α -Benzamino- α -(α -bromcinnamyliden)-essigsäuremethylester (VIIIb) erfolgt unter den gleichen drastischen Bedingungen, unter denen aus dem analogen α -Benzamino- β -brom-zimtsäuremethylester IVa Ringschluss zum Oxazol ¹⁾ eintritt. Dass hierbei aus IVa neben dem zu erwartenden 2,4-Diphenyl-oxazol-carbonsäuremethylester-(5) auch 2,4-Diphenyl-oxazol entsteht, beruht zweifellos auf intermediärer Umesterung durch die als Lösungsmittel dienende Essigsäure. Die dabei entstehende 2,4-Diphenyl-oxazol-carbonsäure-(5) wird unter den Reaktionsbedingungen vollständig decarboxyliert.

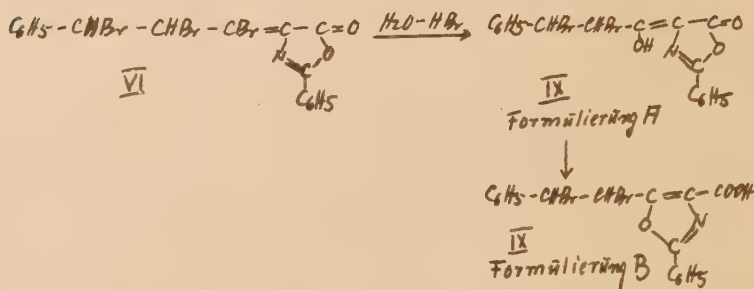


Es erhebt sich nun die Frage, ob nicht bei der entsprechenden Umsetzung der vinylogenen Verbindung VIIIb ebenfalls Oxazolringschluss eingetreten ist.

Gegen diese an sich naheliegende Annahme sprechen gewichtige Gründe:

- 1) Als Reaktionsprodukt konnte aus VIIIb im Gegensatz zur Umsetzung von IVa nur ein einziges, definierbares Produkt, die Verbindung X, isoliert werden. Der Summenformel nach könnte X zwar entweder als α -Acyl-lacton der Reihe A oder als Oxazol-carbonsäure der Reihe B angehören, gegen die Formulierung B ist jedoch einzuwenden, dass die Oxazolcarbonsäuren sich durch Erhitzen sehr leicht decarboxylieren lassen, und dass nicht einzusehen ist, dass unter gleichen Bedingungen die Decarboxylierung intermediär entstehender Oxazolcarbonsäure im Falle von IVb eintritt, im Falle von VIIIb dagegen nicht.
- 2) Sollte die Formulierung B zutreffen, so müsste eine sehr stark ausgeprägte Umlagerungstendenz der zweifellos primär entstehenden α -Acyl-lactone A zu Oxazolcarbonsäuren B angenommen werden, wie aus der leichten Bildung der Verbindung IX, dem Bromie-

rungsprodukt von X, hervorgeht, die bereits durch Einwirkung von kalter wässriger Essigsäure auf das 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- α,β,γ -tribrompropyliden)-oxazolon-(5) VI stattfindet.



Zwar sind derartige α -Acyl-lacton-Umlagerungen in der Oxazolreihe bekannt, aber sie verlaufen, wenn überhaupt, unter viel energischeren Bedingungen ⁹⁾.

Cornforth gelang die Umlagerung durch Erhitzen der Natriumverbindungen von 4-Acyl-oxazolonen-(5). Erhitzen von 2-Phenyl-4-(α -hydroxy-äthyliden)-oxazolon-(5) auf 220° führte unter CO₂-Entwicklung zum 2-Phenyl-5-methyloxazol ^{6d)}. Selbst wenn aber bei der unter drastischen Bedingungen verlaufenden Bildung von X aus VIIb neben X noch als Decarboxylierungsprodukt das 2-Phenyl-4-styryl-oxazol isoliert worden wäre, so würde sich damit doch noch keine eindeutige Entscheidung über die Struktur von X (ob 2-Phenyl-5-styryl-oxazol-carbonsäure-(4) (B) oder 2-Phenyl-4-cinnamoyl-oxazolon-(5) (A) ergeben.

- 3) Die Prüfung auf Carboxylgruppen verläuft negativ: Bei den hier interessierenden Verbindungen X und XI (IX schmilzt unter völliger Zersetzung) konnte eine Decarboxylierung unter keinen Umständen erreicht werden. Gegen Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid verhalten sich die Verbindungen völlig indifferent. Man kann z. B. das am besten lösliche XI tagelang in Phosphoroxychlorid kochen, ohne dass eine Veränderung der Substanz eintritt.

Gegen die Formulierung sprechen ferner folgende Gründe:

Wie schon erwähnt, reagieren die Verbindungen IX - XII weder mit Eisenchlorid noch mit Carbonylreagenzien oder mit Acylierungsmitteln. Die Natriumverbindungen werden durch Erhitzen auf 280° nicht verändert. Auch durch Einwirkung von Salzsäure tritt keine Umwandlung ein. Durch langwährendes Kochen mit salzsäurehaltiger Essigsäure findet Aufspaltung zum α -Aminoketon statt, eine Reaktion, wie sie auch anderweitig von Oxazolon bekannt geworden ist ²²⁾.

Ebensowenig wie die Oxazolcarbonsäurestruktur B lässt sich die vinyloge Säurestruktur in Form von 4-Acyl-oxazolonen-(5) A chemisch einwandfrei begründen.

Die Strukturfrage auf synthetischem Wege zu klären ist ebenfalls nicht gelungen. Eine Ringspaltung von XI mit alkoholischer Salzsäure zum α -Benzamino- α -(β -phenyl-propionyl)-essigester,

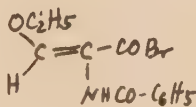
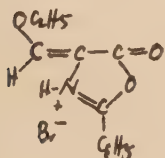


der sich nach Korte hätte zum Oxazolcarbonsäureester (XIVb der Struktur B) cyclisieren lassen müssen ⁹⁾, war nicht zu erreichen. Andererseits erschien es nach dem ergebnislosen Bemühen Kortes ⁹⁾, den α -Benzamino-acetessigester nach anderen Methoden darzustellen, aussichtslos, derartige Versuche zur Synthese des erwähnten analogen α -Benzamino-(β -phenyl-propionyl)-essigesters in Angriff zu nehmen. Mehr erfolgversprechend war es, zum Strukturbeweis die Synthese des 2-Phenyl-4-cinnamoyl-oxazolons-(5) der Formulierung A oder 2-Phenyl-4-(β -phenylpropionyl)-oxazolons-(5) der Formulierung A durch Umsetzung von Zimtsäure- bzw. Hydrozimtsäureanhydrid mit Hippursäure nach Attenburrow anzustreben ⁸⁾. Diese Versuche verliefen jedoch ebenso ergebnislos wie entsprechende Versuche von Korte ⁹⁾, auf diesem Wege zu bisher unbekannten 2-Phenyl-4-(α -hydroxy-alkyliden)-oxazolonen-(5) zu gelangen.

Lediglich durch Behandeln solcher Ansätze mit Acetanhydrid wurden, wie schon erwähnt, in sehr bescheidener Ausbeute kristallisierte Produkte erhalten, die der Analyse nach Acetylderivate des 2-Phenyl-4-(~~X~~-hydroxy-cinnamyliden bzw. γ -phenylpropyliden)-oxazolons-(5) sein könnten.

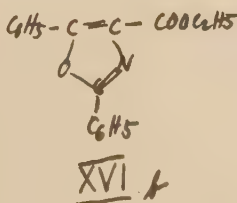
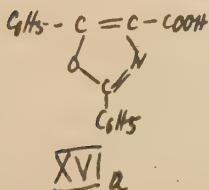
Es ist also auf chemischem Weg nicht gelungen, die Frage, ob in diesen Verbindungen eine ~~X~~-Acyl-lacton- oder eine Oxazolcarbonsäurestruktur vorliegt, zu lösen.

Diese unentschiedene Alternative erinnert an einen Fall, in dem Cornforth bei einer ähnlichen Verbindung nicht klären konnte, ob dem Einwirkungsprodukt von Bromwasserstoff auf 2-Phenyl-4-(aethoxymethylen)-oxazoln-(5) die Struktur eines Säurebromids oder eines Hydrobromids zukommt ^{6e)}.

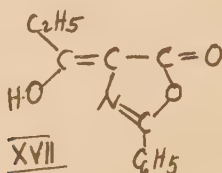


Als letzter Versuch, eine Entscheidung über die Struktur der besprochenen Verbindungen herbeizuführen, wurden optische Analysen vorgenommen.

Zu diesem Zweck wurden IR-Spektren (einige Spektren befinden sich am Schluss des allgemeinen Teils auf Seite ³¹₃₃) von IX, X und XI und den entsprechenden Methylderivaten XII, XIII und XIV aufgenommen. Als Vergleich dienten IR-Spektren, der als Ausgangsmaterial dienenden Tribromverbindung VI, der 2,5-Diphenyl-oxazolcarbonsäure-(4) XVIa bzw. des 2,5-Diphenyl-oxazolcarbonsäure-(4)-aethylesters XVIb.



und des nach Attenburrow ⁸⁾ hergestellten 2-Phenyl-4-(α -hydroxy-propyliden)-oxazolons-(5) XVII.



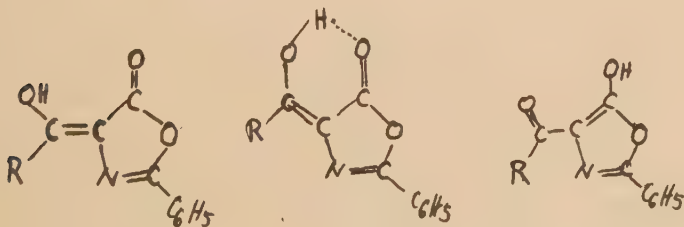
Bei allen Verbindungen, ausser bei dem Tribromazlacton VI und den methylierten bzw. veresterten Verbindungen, erscheint bei 2650 cm^{-1} die für saure Hydroxylgruppen charakteristische Bande. Die IR-Spektren der Methylderivate XII, XIII und XIV oberhalb 7μ sind fast identisch mit denjenigen der nichtmethylierten Stammverbindungen. Das bedeutet, dass die Methylierung keine tiefgreifende Änderung der Molekülstruktur bewirkt hat. Sehr bemerkenswert scheint aber die Tatsache, dass die Methylierung eine ausserordentliche Frequenzänderung ($25\text{--}40\text{ cm}^{-1}$) der Carbonylschwingungsbanden zur Folge hat, was einzig und allein auf das Vorliegen einer γ -Dicarbonyl-Struktur (Enollacton) zurückgeführt wird. Die Veresterung der Oxazolcarbonsäure XVIa bewirkt dagegen, wie es bei aromatischen Säuren bekannt ist, nur eine geringe Verschiebung (5 cm^{-1}).

Das Azlacton VI zeigt eine für Azlactone charakteristische Aufspaltung der Lactonbande, wie sie auch in Fällen der Reihe IX-XIV auftritt, z.B. bei IX und seinem Methylderivat XII. Diese aufgespaltenen Banden sind eine weitere Stütze für die Lactonstruktur der Reihe IX-XIV, denn die Carbonylvalenzschwingungsbanden der Oxazolcarbonsäuren und ihrer Ester sind (wie bei XVI und b) immer einfach.

Das Spektrum der Attenburrow-Verbindung XVII steht mit dem der Reihe IX-XIV in naher Beziehung. Die Festschubstanz von XVII zeigt erwartungsgemäss die saure Hydroxylgruppen-Bande bei 2650 cm^{-1} . Die $\text{C}=\text{O}$ -Schwingungsbande ist einfach, ihre Frequenz (1780 cm^{-1}) wird der γ -Lacton-carbonyl-gruppe zugeschrieben. Wesentlich abweichend ist das Spektrum der gelösten Substanz. Die saure OH-Gruppe ist fast verschwunden. Die Carbonyl-Bande erscheint dagegen weitgehend aufgespalten

(1795, 1740 und 1657 cm^{-1}). Eine ähnliche, weitgehende Aufspaltung der Carbonylschwingungsbande wird auch bei dem offenbar gleich strukturierten XI beobachtet. Im festen Zustand tritt bei XI ein Dublett bei 1705 und 1688 cm^{-1} auf, in der Lösung erscheinen zusätzlich Banden bei 1770 und 1738 cm^{-1} . Diese werden tautomeren Formen zugeschrieben, wobei die Bande bei 1770 cm^{-1} der γ -Lacton-Struktur zuzuordnen wäre.

Die Oxazolcarbonsäure XVIa und ihr Ester XVIb zeigen im IR-Spektrum ein charakteristisches Dublett bei 1100 und 1110 cm^{-1} , das weder in der Reihe IX-XIV noch bei der Attenburrow-Verbindung XVII auftritt. Dies kann als Beweis gelten, dass in den Verbindungstypen ein verschiedener Aufbau im Grundmolekül vorliegt, und dass der Reihe IX-XIV nicht die Struktur von Oxazolcarbonsäuren-(4) zukommt, sondern von 4-Acyl-azlactonen bzw. deren Enolaethern entsprechend der Formulierung A. Hierbei könnte ein Gleichgewicht verschiedener Formen angenommen werden, wie es auch schon Cornforth ^{6f)} für 4-Acyl-lactone diskutiert hat:

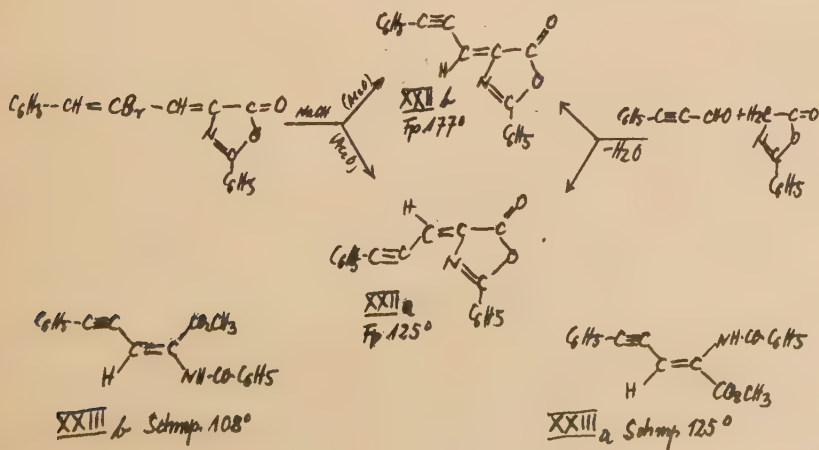


darstellen.

Auch schon durch Erhitzen von XX in Hydrogencarbonatlösung wird Brom abgespalten, schneller durch Erwärmen in Natronlauge. Die Reaktionsprodukte sind jedoch in beiden Fällen verschieden.

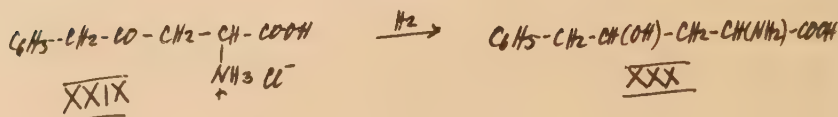
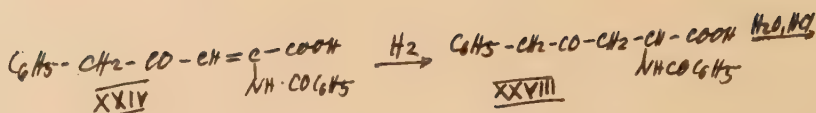
Beim Erwärmen mit Natronlauge wird eine Säure erhalten vom Schmelzpunkt 204° (XXII), die sich durch Behandeln mit Acetanhydrid in ein gelbes bei 125° schmelzendes Azlacton XXIIa überführen lässt. Aus der Mutterlauge von XXII lässt sich eine unreine Säure isolieren, die sich durch Erwärmen in Acetanhydrid in ein braunrotes Azlacton XXIIb vom Schmelzpunkt 177° überführen liess. XXIIa und XXIIb ergeben dieselbe Bruttoformel $C_{18}H_{11}NO_2$, die sich vom Ausgangsmaterial XVIII durch das Fehlen von HBr unterscheidet. Die Vermutung, dass es sich um geometrische Isomere des 2-Phenyl-4-(phenyl-propargylden)-oxazolons-(5) handelt, konnte durch Synthese bestätigt werden. Das nach Erlenmeyer aus Phenylpropargylaldehyd ²³⁾ und Hippursäure erhaltene Produkt fällt in zwei mechanisch trennbaren Formen an, die mit obigen Produkten XXIIa und XXIIb identisch sind.

Das IR-Spektrum der niedrigschmelzenden Form XXIIa ergibt bei gleicher Konzentration für die um 2160 cm^{-1} liegende Valenzschwingungsbande der CC-Dreifachbindung eine fast doppelt so starke Intensität wie die entsprechende Bande des höherschmelzenden Isomeren XXIIb. Hieraus und aus den Verhältnissen der UV-Absorption lässt sich für XXIIa die trans-, für XXIIb die cis-Konfiguration (bezogen auf Phenylacetylenyl-Rest und Carbonylgruppe) zuordnen.



kann wegen des durchaus neutralen Verhaltens der Verbindungen ausgeschlossen werden.

Das Auftreten geometrischer Isomerer des 2-Phenyl-4-phenylpropargyliden-oxazolons-(5) (XXII) und des α -Benzamino- γ -benzyliden- $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolids (XXV) berechtigen zu dem Schluss, dass die Vorstufe dieser Verbindungen, das auffallend niedrig schmelzende 2-Phenyl-4- β -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (XX), bereits als Gemisch geometrischer Isomerer vorliegt. Eine Auftrennung des Azlactons durch Umkristallisieren hat sich ebensowenig wie beim 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) (II) erreichen lassen. Der Umweg, die Auftrennung über die Säure oder über den Ester vorzunehmen, war wegen der Reaktionsfähigkeit des Broms nicht möglich. Die Struktur des α -Benzamino- $\alpha(\beta$ -oxo- γ -phenylpropyliden)-essigsäure (XXIV) ergibt sich aus seiner Überführbarkeit in ein intensiv gelb gefärbtes Azlacton, das 2-Phenyl-4-(β -oxo- γ -phenyl-propyliden)-oxazolons-(5) (XXVI). Die Ketogruppe in XXIV lässt sich mit Phenylhydrazin nachweisen. Bei der Umsetzung erfolgt, ähnlich wie bei der Pyrazolonsynthese, eine Cyclodehydratation. Das Reaktionsprodukt ist demgemäss als 1-Phenyl-3-benzyl-5-benzamino-pyridazons-(6) (XXVII) anzusprechen. Die Verbindung XXIV bietet ihrer Struktur nach die Voraussetzung, durch Reduktion und Verseifung zu einer Hydroxyaminosäure und damit zu einem Ziel dieser Arbeit zu gelangen. Bei der katalytischen Hydrierung von XXIV in Gegenwart von Palladiumchlorür wird nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, die Ketogruppe wird nicht angegriffen. Die so erhaltene α -Benzamino- γ -oxo- δ -phenylvaleriansäure (XXVIII) lässt sich durch Kochen in salzsäurehaltiger Essigsäure zum Hydrochlorid der α -Amino- γ -oxo- δ -phenyl-valeriansäure (XXIX) verseifen, das durch Reduktion mit Natriumborhydrid schliesslich ein Gemisch stereoisomerer α -Amino- γ -hydroxy- δ -phenylvaleriansäuren ergibt, aus dem ein relativ schwer wasserlösliches Diastereomeres (XXX) vom Schmelzpunkt 224° in einer Ausbeute von ca. 40% d. Th. isoliert werden kann.



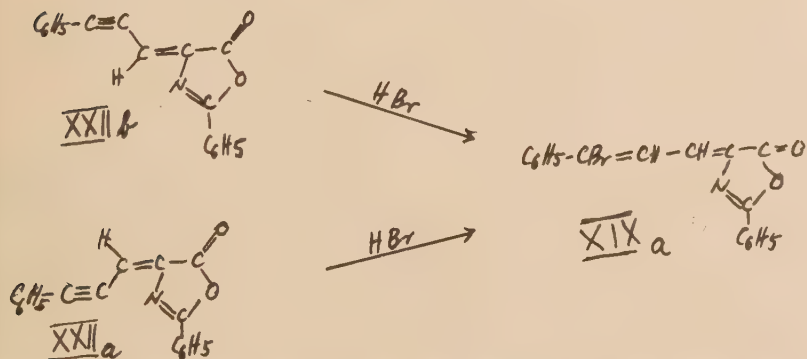
In diesem Zusammenhang mag erwähnt sein, dass in neuerer Zeit α -Amino- γ -hydroxysäuren durch ihr von Virtanen ²⁴⁾ entdecktes natürliches Vorkommen eine gewisse Bedeutung erlangt haben.

Darstellung und chemisches Verhalten des 2-Phenyl-4-(γ -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (XIX)

Die Darstellung des 2-Phenyl-4-(β -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (XVIII) hatte ergeben, dass dieses nicht identisch ist mit der durch Bromwasserstoffabspaltung aus VII erhaltenen Monobromverbindung. Es war also zu vermuten, dass in dem fraglichen Monobromprodukt das stellungsisomere XIX vorliegt.

Das aus β -Bromzimtaldehyd ²⁵⁾ und Hippursäure in guter Ausbeute anfallende Azlacton zeigt einen recht ungenauen Schmelzpunkt bei 110-115°. Auch durch häufiges Umkristallisieren aus Eisessig-Essigsäureanhydrid, aus dem das Produkt immer in blumenkohlartigen Drusen kristallisiert, wird kaum eine wesentliche Erhöhung des Schmelzpunktes erreicht. Unterwirft man aber das Rohprodukt der Methanolyse unter Zusatz katalytischer Mengen Ätznatrons, so fällt ein schön kristallisierender Methylester (XXXIa) vom scharfen Schmelzpunkt 173° an. Das gleiche Produkt erhält man auch durch Methanolyse des aus dem 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- β, γ -dibrom-propyliden)-oxazolons-(5) (VII) durch Bromwasserstoffabspaltung darstellbaren Monobromazlactons. Dieses besitzt also die Struktur des 2-Phenyl-4-(γ -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (XIX₂). Der Ester XXXIa lässt sich im Gegensatz zu dem stellungsisomeren Ester XXI ohne Eliminierung des Broms zu der entsprechenden Säure, der α -Benzamino-

α -(γ -bromcinnamyliden)-essigsäure (XXXII) vom Schmelzpunkt 241° (Zers.) verseifen, die durch kurzes Kochen in Acetanhydrid das zitronengelbe, in schönen Nadeln kristallisierende Azlacton XIXa vom Schmelzpunkt 137° ergibt. Dasselbe Produkt erhält man auch durch Bromwasserstoffanlagerung an die beiden isomeren 2-Phenyl-4-(phenylpropargyliden)-oxazolone-(5) (XXIIa und b). Die Anlagerung von Bromwasserstoff verläuft also hierbei ebenso wie bei dem Phenylpropargylaldehyd, aus dem der, im Gegensatz zu XIXa, recht unbeständige β -Bromzimaldehyd entsteht. Die Verhältnisse liegen umgekehrt wie bei dem beständigen α -Bromzimaldehyd, aus dem das recht reaktionsfähige XVIII gewonnen wird.



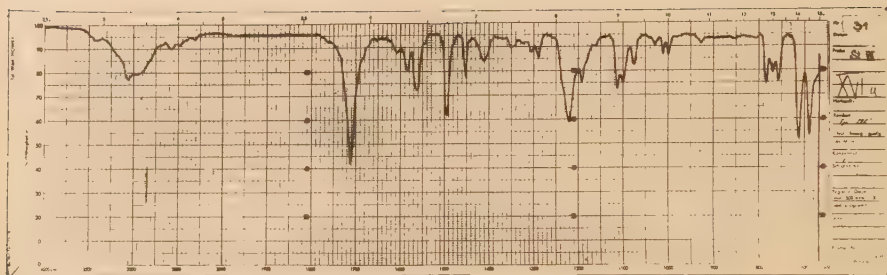
Wie schon erwähnt, fällt das aus dem β -Bromzimaldehyd und Hippursäure erhaltene Azlacton mit einem sehr ungenauen Schmelzpunkt an. Es konnte bestätigt werden, dass es sich hier, wie zu erwarten, um ein Gemisch von geometrischen Isomeren handelt. Bei der alkalikatalysierten Methanolyse fällt der eine Ester vom Schmelzpunkt 173° infolge seiner schwereren Löslichkeit in annähernd reiner Form an.

Aus der Mutterlauge der Methanolyse hat sich durch Ansäuern eine Säure isolieren lassen, die ungenau bei 193° (Zers.) schmolz. Mit Acetanhydrid liess sich diese in das Azlacton XIXa vom Schmelzpunkt 167° überführen, das sich beim Umkristallisieren aus Acetanhydrid in eine orangegefärbte und in eine gelbe Fraktion mechanisch zerlegen liess. Beide Fraktionen zeigten den gleichen Schmelzpunkt 167°, und liessen sich äusserst leicht

ineinander, schon durch Umkristallisieren, umwandeln. Durch Methanolyse dieses Azlactons XIXb wurde der bei 110° schmelzende Ester XXXIb in Form farbloser Nadelchen erhalten. Vergleicht man die Schmelzpunkte und Färbungen der isomeren Azlactone II, XXII und XIXa bzw. b

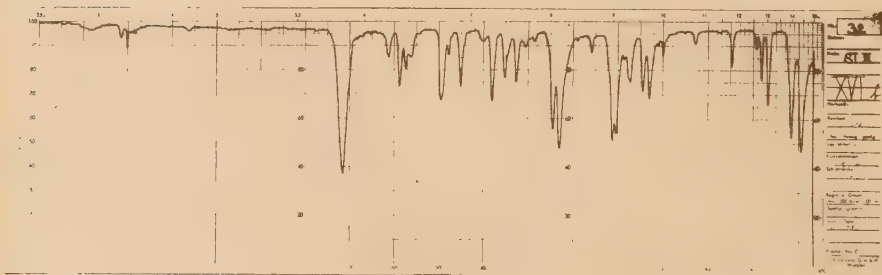
	Schmp.	Farbe
II a	152°	gelb
b	168°	orange
XXII a	125°	gelb
b	177°	braunrot
XIX a	137°	gelb
b	167°	orange

so dürfte, in Analogie zu den gelben, niedrigerschmelzenden trans-Azlactonen IIa und XXIIa bzw. zu den rötlichen, höherschmelzenden cis-Azlactonen IIb und XXIIb, dem gelben 2-Phenyl-4-(γ -bromcinnamyliden)-oxazolon-(5) vom Schmelzpunkt 137° (XIXa) die trans- und der bei 167° schmelzenden Form (XIXb) die cis-Konfiguration zukommen.



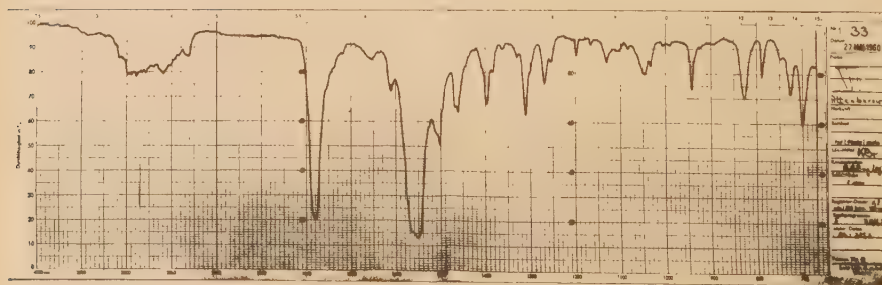
XVIa

2,5-Diphenyl-oxazol-carbonsäure-(4)



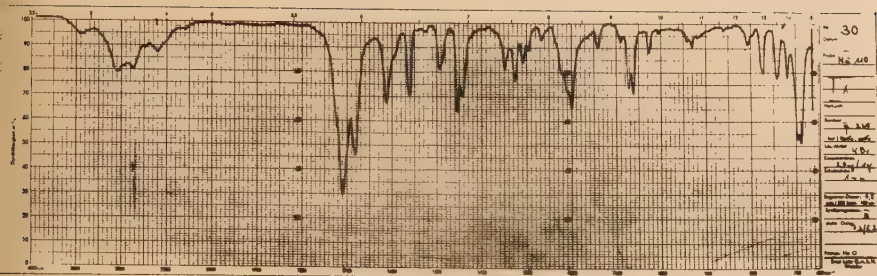
XVIb

2,5-Diphenyl-oxazol-carbonsäure-(4)-methylester

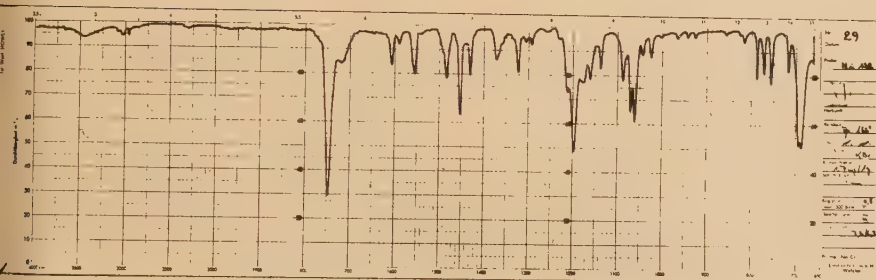


XVII

2-Phenyl-4-(α-hydroxy-propyliden)-oxazolon-(5)



Verbindung IX



Verbindung XIII (Methylderivat von IX)

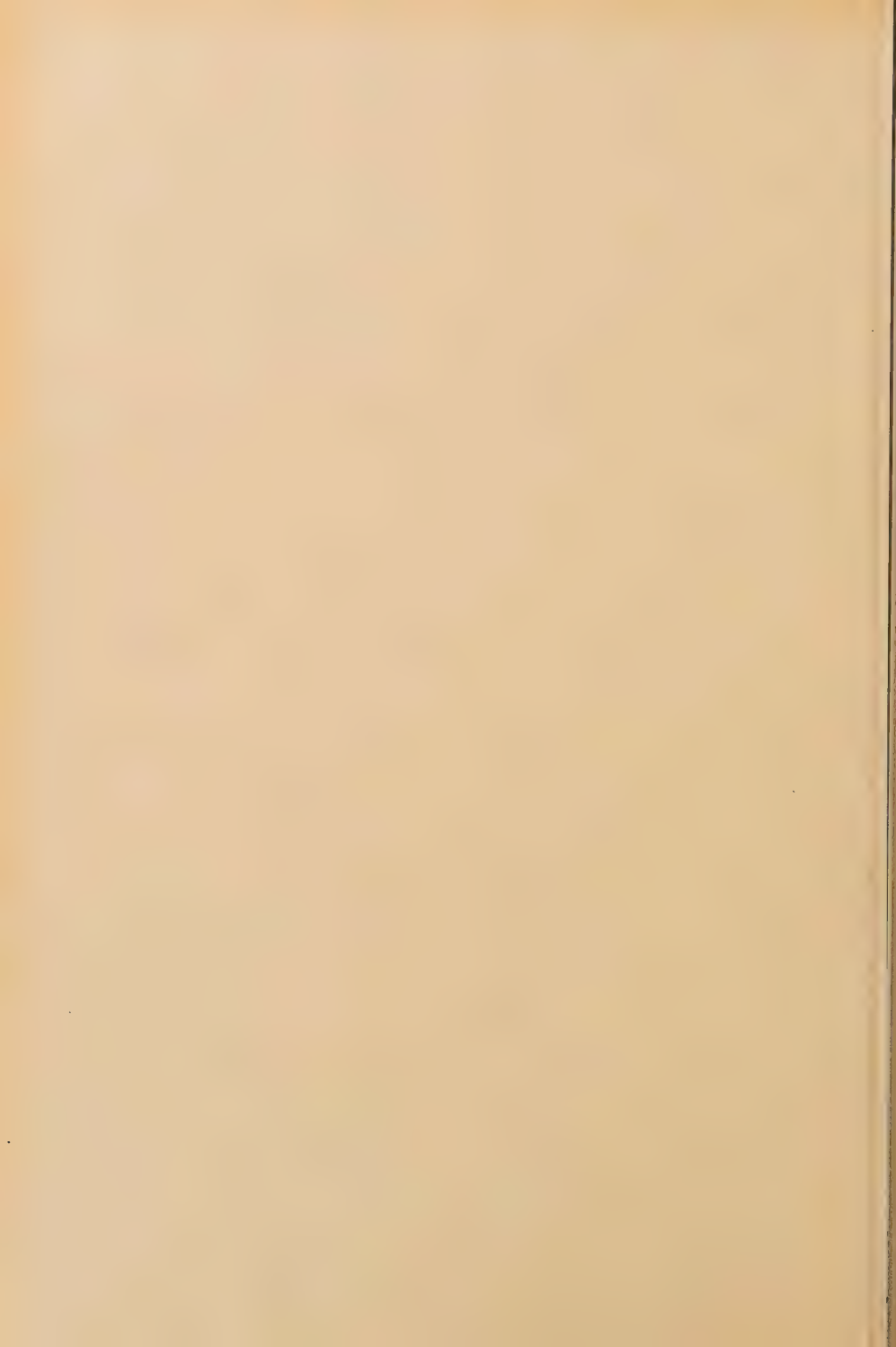
UV-Spektren (in Hexan/Äthanol):

Hauptmaxima:	IIa	272,5	mu	(= 11700)
		380	mu	(= 45500)
	IIb	243	mu	(= 13600)
		380	mu	(= 50100)

Literaturverzeichnis

- 1 R.Pfleger u.M.v.Strandtmann Chem.Ber. 90, 1455-67(1957)
- 2 R.Pfleger u. H.Vogt Chem.Ber. 90, 1467-75(1957)
- 3 R.Pfleger u. A.Sauter Chem.Ber. 90, 1475-81(1957)
- 4 R.Pfleger u. G.Markert Chem.Ber. 90, 1481-88(1957)
- 5 R.Pfleger u. G.Markert Chem.Ber. 90, 1495-99(1957)
- 6a J.W.Cornforth The Chemistry of Penicillin
1949 Princeton University
Press
Seite 823
- 6b Seite 803-848
- 6c Seite 733
- 6d Seite 705, 706
- 6e Seite 746
- 7 H.Behringer u. H.Taul Chem.Ber. 90, 1398-1410(1957)
- 8 J.Attenburrow, D.F.Elliot u. J.Penny J.Chem.Soc. (London) 1948,310
- 9 F.Korte u. K.Störiko Chem.Ber. 93, 1033-1042(1960)
- 10a E.Erlenmeyer jun. u. Kunlin Ber.dtsch.Chem.Ges.35,
384 (1902)
- 10b E.Erlenmeyer jun. u. O.Matter Liebigs Ann.Chem.337, 273
(1904)
- 11 H.E.Carter u.W.C.Risser J.biol.Chemistry 139,255-62
(1941)
- 12 M.Fétizon, H.Fritel u.P.Baranger Compt.rend. 237, 1722-24
(1953)
- 13 Methoden d.organ.Chemie,
Georg Thieme-Verlag, Stutt-
gart (1960) 4.Auflg. Bd.V/4
Seite 80
- 14 P.L.Julian, W.Cole, A.Magnani u. E.W.Meyer J.Amer.Chem.Soc.67, 1725-30
(1945)
- 15 F.A.Attehabba, P.L.Trivedi u. G.V.Jadhar J.Univ.Bombay(N.S.) 25 Nr.5
Sect.A7 (1957)
- 16 R.Meyer u.Marx Ber.dtsch.Chem.Ges.41, 2469
(1908)
- 17 Methoden d.organ.Chemie,
Georg Thieme-Verlag (1960)
4.Auflage Bd.V/4 Seite 728
- 18 A.Roedig u.H.J.Becker Liebigs Ann.Chem.597, 214
(1955)
- 19 J.W.Cornforth R.C.Elderfield, Heterocyclic
Compounds Vol.V(1957)S.364
J.Wiley Ss. New York
- 20 D.E.Sunko u. M.Prostenik Archiv.Kem.26,7-14 (1954)
CA. 49, 7564 (1955)
- 21 Methoden der organ.Chemie
Georg Thieme-Verlag(1929)
Bd.3 S.137

- 22 J.W.Cornforth R.C.Elderfield, Heterocyclic
Compounds Vol.V (1957) S.
324-5
- 23 Organic Synthesis. Coll.
Vol.3 Seite 731
- 24 A.J.Virtanen Angew.Chem. 67, 381 (1955)
- 25 K.v.Auwers u.M.Seyfried Liebigs Ann.Chem. 484,
212-35 (1930)



Experimenteller Teil

2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolone-(5) (II) (Isomerengemisch)

132,1 g Zimtaldehyd (1 Mol), 179,2 g Hippursäure (1 Mol), 82 g Natriumacetat (wasserfrei) und 300 ccm Acetanhydrid werden in einem mit Luftkühler versehenen 1 Liter-Rundkolben auf dem Wasserbad erwärmt bis völlige Lösung eingetreten ist, was etwa in einer halben Stunde erfolgt. Zweckmässig giesst man das noch heisse Reaktionsgemisch in einen Porzellanstutzen und mischt es gut mit Wasser durch. Man saugt darauf ab, wäscht gut mit Wasser und schliesslich solange mit Methanol nach, bis der Geruch nach Zimtaldehyd annähernd beseitigt ist. Das getrocknete Rohprodukt schmilzt bei etwa 130-45°. Es kann aus Acetanhydrid oder Eisessig umkristallisiert werden, wobei allerdings kaum eine Erhöhung des Schmelzpunktes erreicht wird.

Ausbeute: 213 g = 77,5% d. Th.

Für die Weiterverarbeitung ist die sehr verlustreiche Reinigung des Rohproduktes nicht erforderlich, da mit ihm völlig gleiche Ergebnisse wie mit den isomeren Reinsubstanzen bei den weiteren Umsetzungen erzielt werden.

Reinigung des rohen 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) (II)
in trans-trans-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolone-(5) vom Schmelz-
punkt 152° (IIa) und in trans-cis-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazo-
lon-(5) vom Schmelzpunkt 168° (IIb)

70 g (0,255 Mol) des rohen 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) vom Schmelzpunkt 130-145° wurden in einer Lösung von 11,5 g Natrium in 400 ccm Methanol unter Rühren suspendiert. Es erfolgte ziemlich schnell Lösung. Nach kurzer Zeit schied sich ein Teil des Esters in farblosen Nadelchen aus. Der Ester wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Ausbeute: 28,35 g (30% d.Th.), Schmp. 10-1°. Auf Zusatz von 50 ccm Wasser schied sich aus der Mutterlauge weitere Mengen Ester ab. Ausbeute: 19,4 g (25% d.Th.), Schmp. 15-1°. Die bei der zweiten Fällung erhaltene Mutterlauge wurde mit 300 ccm Wasser versetzt. Die dabei erhaltene geringe schmierige Fällung wurde abfiltriert

und verworfen. Aus dem Filtrat fiel auf Zusatz von Salzsäure eine Säure aus, die durch Lösen in Sodalösung und Wiederausfällen mit Salzsäure gereinigt wurde. Gewicht der bei 100° getrockneten Säure: 22,5 g (30% d.Th.), Schmp. 205°. Die Säure wurde in 100 ccm Acetanhydrid suspendiert und 12 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Darauf wurde auf 45° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der orangerote Niederschlag abfiltriert. Ausbeute: 10,2 g, Schmp. 157° nach vorherigem Sintern bei ca. 130°. Dieses Azlacton wurde in gleicher Weise wie oben nochmals der Methanolyse unterworfen. Auf diese Weise wurden nochmals 5,2 g Ester vom Schmelzpunkt 155-160° erhalten. Aus der angesäuerten Mutterlauge wurde eine Säure erhalten, die in 5 ccm heissem Acetanhydrid gelöst wurde. Beim Abkühlen fiel das trans-cis-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazol- (5) (IIb) in schönen langen orangefarbenen Nadeln vom Schmelzpunkt 168° an, Ausbeute: 3,2 g. (5% d.Th.) Wiederholtes Umkristallisieren aus Acetanhydrid steigerte den Schmelzpunkt nicht.

Der anfänglich durch Methanolyse erhaltene Ester (28,3 g) vom Schmelzpunkt 160-1° wurde aus 150 ccm Eisessig und 35 ccm Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 24,1 g (31% d.Th.) Schmp. 163° (Ib). Dieser Ester wurde durch Erwärmen in 150 ccm Aceton gelöst. Zu der auf 30° abgekühlten Lösung wurden 27 ccm 3n-Kalilauge hinzugefügt, wobei sich die Acetonschicht intensiv gelb färbte. Die Mischung wurde 1 Stunde kräftig gerührt und darauf mit 150 ccm Wasser versetzt und wieder 1/2 Stunde kräftig gerührt. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung mit Salzsäure gefällt. Die bei 100° getrocknete, bei 243° (Zers.) schmelzende Säure wurde in 120 ccm Acetanhydrid durch Erwärmen gelöst und das beim Abkühlen ausgefallene trans-trans-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazol- (5) (IIa) aus Acetanhydrid umkristallisiert: zitronengelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 152°, Ausbeute: 13,3 g (19% d.Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Acetanhydrid blieb der Schmelzpunkt konstant bei 152°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Isomeren vom Schmelzpunkt 168° liegt zwischen 130-145°.

Analyse des bisher nicht bekannten trans-cis-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) (IIb) vom Schmp. 168°.

C ₁₈ H ₁₃ NO ₂ (275,3) (IIb)	C	H	N
ber.	78,53	4,76	5,09
gef.	78,51	4,84	5,27
CH: 2,035 mg; CO ₂ : 5,860 mg; H ₂ O: 0,881 mg			
N: 1,727 mg, ccm N ₂ 0,081 24,2°/743 mm			

Umlagerung von trans-cis-(IIb) in trans-trans-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) (IIa)

0,3 g 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) (IIb) werden in 5 ccm Pyridin gelöst. Nach 14-tägigem Stehen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der verbleibende Rückstand schmilzt von 137-148°; wie etwa das nach Erlenmeyer dargestellte Rohazlacton.

Durch Umkristallisieren aus Acetanhydrid werden 0,15 g vom Schmelzpunkt 140-3° erhalten. Dieses Produkt wird mit 0,2 ccm 10%iger methanolischer Natronlauge, sodann mit 0,8 ccm Methanol versetzt. Der entstehende farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit etwas Methanol gewaschen.

Schmelzpunkt: 163°

Der Mischschmelzpunkt mit dem Ester Ib gibt keine Depression.

Überführung von 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- β,γ -dibrompropyliden)-oxazolons-(5) (VII) in trans-trans-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolons-(5) (IIa)

4,35 g VII (10 mMol) wurden in 100 ccm Acetanhydrid nach Zusatz von Raney-Nickel unter Rückfluss 1 Stunde gekocht. Das Lösungsmittel wurde darauf i.Vak. abgezogen, der Rückstand aus einer Mischung von 36 ccm Eisessig + 4 ccm Acetanhydrid umkristallisiert und bei 100° getrocknet. Die Substanz ist bromfrei, nach Umkristallisieren aus Pyridin schmilzt das Produkt bei 152° und gibt mit IIa keine Schmelzpunktdepression.

Ausbeute: 2,30 g (83,5% d.Th.)

$C_{18}H_{13}NO_2$ (275,3)	C	H
ber.	78,51	4,76
gef.	78,18	4,53
	CH: 4,394 mg;	CO ₂ : 12,59 mg
	H ₂ O: 1,77 mg	

Trans-trans- ~~α~~ -Benzamino- ~~α~~ -cinnamyliden-essigsäure (Ia)

1) durch alkalische Spaltung von IIa

10 g trans-trans-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolon-(5) vom Schmp. 152° (IIa) (36,4 mMol) werden mit 12 ccm Aceton gut verrieben und anschliessend mit 20 ccm 40%iger Lauge versetzt. Beim schwachen Erwärmen wird die ursprünglich stark gelbgefärbte Masse farblos. Das so entstandene Natriumsalz wird in 300 ccm Wasser gelöst und die Säure aus der filtrierten Lösung mit Salzsäure ausgefällt. Aus verdünnter Essigsäure wird umkristallisiert.

Ausbeute: 8,8 g (82,5% d.Th.) Fp. 243° (Zers.)

2) durch saure Spaltung von IIa

2,75 g IIa (0,01 Mol) vom Schmp. 152° werden in 20 ccm Eisessig durch Erwärmen gelöst. Die heisse Lösung wird mit 1 ccm HBr conc. (d=1,49) versetzt, wobei zunächst ein rötlicher Niederschlag ausfällt, der sich auf Zusatz von etwas Wasser zunächst löst. Nach Zugabe von mehr Wasser fällt die Säure Ia aus, die aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert wird.

Ausbeute: 2,60 g (88,7% d.Th.) (Fp. 243° (Zers.)

trans-cis- ~~α~~ -Benzamino- ~~α~~ -cinnamyliden-essigsäure (Ic)

0,28 g (1 mMol) trans-cis-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolon-(5) (IIb) vom Schmp. 168° werden in 5 ccm Aceton suspendiert. Nach Zugabe von einigen Tropfen 15%iger Kalilauge wird zum Sieden erhitzt und soviel Wasser zugesetzt bis völlige Lösung erfolgt. Nach dem Abkühlen wird nach Zusatz von 20 ccm Wasser angesäuert und die ausgefallene Säure nach dem Absaugen und Waschen mit

Wasser aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute: 0,25 g (84% d.Th.) Schmp. 210° (Zers.)

$C_{13}H_{15}N_3$ (293,3)	% C	% H	% N
ber.	73,70	5,16	4,78
gef.	73,70	5,20	4,83
CH: 2,968 mg; CO_2 : 8,015 mg; H_2O : 1,380 mg			
N: 3,230 mg; ccm N_2 : 0,139 25,6 ⁶ /746 mm Hg			

trans-cis- α -Benzamino- α -cinnamyliden-essigsäure-methylester (Ib)

Eine schwach erwärmte Suspension von 27,5 g IIa (0,1 Mol) in 100 ccm Methanol wird mit 40 ccm 10%iger methanolischer Natronlauge (0,1 Mol) versetzt, wobei völlige Lösung erfolgt. Nach 5 Minuten wird die Lösung in 2 Liter Wasser gegossen und der entstehende, annähernd farblose Niederschlag abfiltriert. Nach Trocknen im Exsikkator wird aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Ausbeute: 27,0 g (88% d.Th.) Schmp. 163°

$C_{17}H_{17}NO_3$ (307,3) (Ib)	C	H	N
ber.	74,25	5,57	4,56
gef.	74,18	5,53	4,62
CH: 4,411 mg; CO_2 : 11,99 mg;			
H_2O : 2,18 mg; N_2 : 4,014 mg			
ccm N_2 0,165; 28°/753mm			

trans-cis- α -Benzamino- α -cinnamyliden-essigsäure-methylester (Id)

Eine Suspension von 0,23 g IIb (1 mMol) in 2,5 ccm Methanol wird nach Zugabe von 2 Tropfen 10%iger methanolischer Alizarinlösung kurz erwärmt. Die Lösung wird mit 10 ccm Wasser versetzt. Der ausgefallene Ester wird nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator aus Äther-Methanol 1:4 umkristallisiert; farblose Nadelchen vom Schmp. 123-4° Ausbeute: 0,22 g (70% d.Th.)

$C_{19}H_{17}NO_3$ (307,3)	% C	C H	C N
ber.	74,25	5,57	4,56
gef.	73,94	5,50	4,63
CH: 2,504 mg; CO_2 : 6,782 mg; H_2O : 1,231 mg			
N: 3,144 mg, ccm N_2 : 0,130 26,5°/750 mm Hg			

α -Benzamino- β -phenylvaleriansäure (I f)

- 1) 1,0 g 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- α, β, γ -tribrompropyliden)-oxazolone-(5) (VI) (1,95 mMol) wurde unter leichtem Erwärmen in 300 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von 300 mg Palladiumchlorür und 1 g trockenem Natriumacetat bei Raumtemperatur hydriert. In 1 Stunde wurden 245 ccm Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der resultierende Rückstand wurde sodann zweimal mit je 50 ccm Essigester ausgekocht. Die filtrierte Essigesterlösung wurde auf 25 ccm eingeeengt. Die α -Benzamino- β -phenyl-valeriansäure kristallisierte in farblosen Nadeln vom Fp. 187-8°.

Ausbeute: 0,36 g (62% d.Th.).

$C_{18}H_{19}NO_3$ (297,3)	C	H
ber.	72,70	6,45
gef.	72,66	6,31
CH: 4,293 mg; CO_2 : 11,43 mg; H_2O : 2,42 mg.		

- 2) 2,75 g 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolone-(5) (II) (10 mMol) wurden in 300 ccm Eisessig in der Wärme gelöst und nach Abkühlen auf Raumtemperatur nach Zugabe von 300 mg Palladiumchlorür hydriert. Nach ca. 15 Minuten sprang die Hydrierung an. In 8 Stunden wurden 490 ccm Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abgesaugt, das Lösungsmittel auf 10 ccm eingeeengt, das Kristallisat isoliert und aus 150 ccm Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 2,2 g (75% d.Th.) Schmp. 187-8°

3) Zu einer Suspension von 3,55 g (10 mMol) 2-Phenyl-4-(-bromcinnamyliden)-oxazolon-(5) (VIII) in 400 ccm Eisessig wurden 300 mg PdCl_2 gegeben und bei Raumtemperatur hydriert. In 12 Stunden betrug die Wasserstoffaufnahme 710 ccm. Nach dem Entfernen des Katalysators wurde i.Vak. auf 15 ccm eingeeengt, wobei die -Benzamino- -phenyl-valeriansäure in farblosen Nadeln anfiel.

Ausbeute: 2,35 g (86% d.Th.) Schmp. 187°

2-Methyl-4-cinnamyliden-oxazolon-(5)

23,4 g (0,2 Mol) Acetursäure, 26,4 g (0,2 Mol) Zimtaldehyd, 16,4 g Natriumacetat werden in 60 ccm Acetanhydrid suspendiert und auf dem siedenden Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluss ca. 2-3 Stunden bis zur restlosen Lösung erhitzt. Nach Abkühlen und 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Oxazolon abgesaugt, mit Wasser und anschliessend mit 30 ccm Methanol gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Acetanhydrid und anschliessend aus Tetrachlorkohlenstoff wird das Azlacton in orangefarbenen Kristallen vom Schmelzpunkt 129° erhalten.

Ausbeute: 15,7 g (37% d.Th.)

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213,2)	% C	% H	% N
ber.	73,22	5,20	6,57
gef.	72,97	5,17	6,55
CH: 4,327 mg; CO_2 : 11,57 mg; H_2O : 2,00 mg			
N: 5,654 mg, ccm N_2 : 0,325 $24^\circ/753$ mm Hg			

α -Acetamino- α -cinnamyliden-essigsäure

Eine Suspension von 2,1 g (10 mMol) 2-Methyl-4-cinnamyliden-oxazolon-(5) in 25 ccm n/2 Natronlauge wird auf 70° erwärmt, wobei allmählich unter Entfärbung Lösung erfolgt. Die durch Ansäuern mit Salzsäure erhaltene -Acetamino- -cinnamyliden-essigsäure wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 280 ccm wässrigem Methanol (1:1) umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 230° .

Ausbeute: 2,1 g (91% d.Th.)

$C_{13}H_{13}NO_3$ (231,3)	% C	% H	% N
ber.	67,52	5,66	6,05
gef.	67,46	5,70	5,85

CH: 4,280 mg; CO_2 : 10,58 mg; H_2O : 2,18 mg;

N: 5,000 mg, ccm N_2 : 0,257 $\frac{24}{8}$ /753 mm Hg

Styrylbrenztraubensäure (Ie)

4,6 g (20 mMol) α -Acetamino- α -cinnamyliden-essigsäure werden in einer Mischung von 30 ccm Eisessig und 20ccm konz. Salzsäure 1 1/2 Stunden lang unter Rückfluss gekocht, wobei allmählich unter Dunkelfärbung Lösung erfolgt. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank ist die Styrylbrenztraubensäure auskristallisiert. Sie wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen i.Vak. aus Benzol umkristallisiert.

Schmp. 203° Ausbeute: 1,9 g (50% d.Th.)

$C_{11}H_{10}O_3$ (190,2)	% C	% H
ber.	69,46	5,31
gef.	69,41	5,47

CH: 4,620 mg; CO_2 : 11,75 mg; H_2O : 2,26 mg;

2-Phenyl-4-(~~β~~-phenyl-~~β~~,~~γ~~-dibrompropyliden)-oxazolon-(5) (VII)

55 g (0,2 Mol) 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolon-(5) (II) werden durch Erwärmen in 300 ccm Acetanhydrid gelöst. Bei 60° werden 25 ccm Brom hinzugesetzt. Nach Abkühlen und Stehen über Nacht wird das ausgeschiedene VII abgesaugt. Durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. werden weitere Mengen VII erhalten. Die vereinigten Niederschläge werden mit Acetanhydrid und anschliessend mit CCl₄ gewaschen.

Ausbeute: 52,5 g (60,4% d.Th.) Schmp. 174° (Zers.)

C₁₈H₁₃Br₂NO₂ (435,1)

	C	H	Br	N
ber.	49,69	3,01	36,73	3,22
gef.	49,52	3,04	36,60	3,15
CH: 4,420 mg; CO ₂ : 8,02 mg; H ₂ O: 1,20 mg				
N ₂ : 4,531 mg, 0,127 ccm N ₂ 29°/756 mm				
Br: 29,95 mg, ccm n/50 AgNO ₃ 6,63				

Anmerkung: Überführung von VII in VI

4,35 g VII (10 mMol) wurden in 40 ccm Eisessig heiss gelöst. Die Lösung wurde bei 65° mit 1,5 ccm Brom versetzt und das Gefäss mit einem CaCl₂-Rohr versehen. Nach dreistündigem Stehen wurde vom Niederschlag abgesaugt und dieser dreimal mit CCl₄ gewaschen. Die Substanz schmilzt bei 195° (Zers.) und gibt mit VI keine Depression.

Ausbeute: 3,7 g (72% d.Th.)

2-Phenyl-4-(~~α~~-brom-cinnamyliden)-oxazolon-(5) (VIII)

10,3 g (0,02 Mol) (VI) werden in 80 ccm Acetanhydrid nach Zugabe von etwas Raney-Nickel 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die filtrierte Lösung wird nach dem Abkühlen vom ausgeschiedenen orangebraunen Niederschlag abgesaugt, mit Acetanhydrid gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute: 5,7 g (80% d.Th.) Schmp. 198°.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus 30 ccm Acetanhydrid erhält man 5,3 g (75% d.Th.) der reinen Substanz in rotbraunen Nadeln. (vom Schmp. 203°).

$C_{18}H_{12}BrNO_2$ (354,2)

	C	H	Br	N
ber.	61,04	3,42	22,57	3,96
gef.	60,70	3,43	22,78	4,06
CH: 4,406 mg; CO ₂ : 9,80 mg; H: 1,35 mg				
N: 5,297 mg, ccm N ₂ : 0,184 26°/775 mm				
Br: 21,54 mg, ccm n/50 AgNO ₃ 3,07				

N-Benzamino- α -(α -bromcinnamyliden)-essigsäure (VIIIa)

- 1) 2,0 g VIII (5,65 mMol) werden in einer Mischung von 5 ccm conc. Bromwasserstoff in 25 ccm Eisessig durch Erwärmen gelöst. Nach dem Erkalten wird in 100 ccm Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird in Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst, die Lösung filtriert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Farblose Nadelchen. Fp. 188° (Zers.)
Ausbeute: 1,8 g (86% d.Th.)

- 2) 1,0 g (2,8 mMol) VIII wurden fein zerrieben und in 5 ccm Aceton suspendiert. Nach Zugabe von 0,5 ccm 2n-KOH wurde unter Rühren erwärmt, wobei sich die Substanz bald völlig in der Acetonschicht auflöste. Darauf wurde mit 15 ccm Wasser versetzt und die klare bräunliche Lösung mit Kohle behandelt. Die filtrierte Lösung wurde mit verdünnter Salpetersäure angesäuert und die abgeschiedene Säure abgesaugt. Das Filtrat gab mit AgNO₃-Lösung keinen Niederschlag. Die Säure wurde aus wässrigem Methanol umkristallisiert.

Schmp. 188° Ausbeute: 0,95 g (91% d.Th.)

- 3) Eine Suspension von 0,2 g (0,52 mMol) VIIIb in 1 ccm 15%iger Kalilauge wurde mit 5 ccm Aceton gelöst, wobei sich die Substanz mit intensiv gelber Färbung in der Acetonschicht löste. Es wurde solange auf ca. 50° erwärmt, bis auf Zusatz von Wasser keine Fällung mehr erfolgte. Insgesamt wurden 15 ccm Wasser hinzugefügt. Nach dem Erkalten wurde mit 1 ccm konz. Salz-

säure angesäuert. Die ausgefallene Säure (VIIIa) wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet.

Schmp. 186-7° (Zers.) Ausbeute: 0,18 g (93% d.Th.)

Die Säure wurde durch Erhitzen in 2 ccm Acetanhydrid ins Azlacton VIII überführt, das beim Abkühlen in rotorangefarbenen, glänzenden Nadeln kristallisiert.

Ausbeute: 0,14 g (76% d.Th.) Schmp. 203°

$C_{18}H_{14}BrNO_3$ (372,22)	C	H	Br	N
ber.	58,08	3,79	21,47	3,77
gef.	58,76	4,00	21,06	3,69
CH: 4,410 mg; CO_2 : 8,78 mg; H_2O : 1,47 mg				
N: 5,571 mg, ccm N_2 : 0,176 26°/775 mm				
Br: 31,94 mg, ccm n/50 $AgNO_3$: 4,21				

α -Benzamino- α -(α -bromcinnamyliden)-essigsäuremethylester (VIIIb)

7,08 g feinzerriebenes VIII (0,02 Mol) werden mit einer Lösung von 0,8 g (0,02 Mol) NaOH in 40 ccm Methanol versetzt und schwach erwärmt. Die Farbe des suspendierten Produktes schlägt von rotbraun nach hellgelb um. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird das Rohprodukt abgesaugt und zweimal aus je 120 ccm Methanol umkristallisiert.

Schmp. 208°, farblose lange Nadeln. Ausbeute: 6,6 g (85,5% d.Th.)

$C_{19}H_{16}BrNO_3$ (386,24)	C	H	N	Br
ber.	59,08	4,18	3,63	20,69
gef.	58,89	4,21	3,34	21,03
CH: 4,124 mg; CO_2 : 8,90 mg; H_2O : 1,55 mg				
N: 5,435 mg, ccm N_2 : 0,156 27°/775 mm				
Br: 29,48 mg, ccm n/50 $AgNO_3$: 3,88				

Darstellung der Verbindung IX

1. 55 g (0,2 Mol) 2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolone (5) (II) werden in 300 ccm Eisessig durch Erhitzen gelöst. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen auf 65° mit einer Lösung von 31 ccm Brom in 100 ccm Eisessig versetzt. Darauf wird 3,6 ccm Wasser hinzugesetzt und die auf 40° abgekühlte Lösung mit 300 ccm Isopropanol und 350 ccm Wasser verdünnt. Nach Stehen über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt, mit Aceton und Methanol gut nachgewaschen. Farbloses Kristallpulver.
Schmp. 215-8° (Zers.) Ausbeute: 50,0 g (55,5% d.Th.)
Nach dem Umkristallisieren aus Nitrobenzol Schmp. 224° (Zers.) derbe, glitzernde Kristalle.
2. 5,1 g 2-Phenyl-4-(γ -phenyl- α,β,γ -tribrompropyliden)-oxazolone (5) (VI) (10 mMol) werden in 100 ccm 90%ger Essigsäure 5 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 30 ccm Isopropanol und 40 ccm Wasser versetzt und über Nacht stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton und Methanol gewaschen und nach dem Trocknen aus Nitrobenzol umkristallisiert. 3,2 g (71% d.Th.), Schmp. 224° (Zers.).
Keine Depression mit dem nach 1 dargestellten Produkt.
3. Durch Bromieren von α -Benzamino- α -cinnamyliden-essigsäure (I) Eine heisse Lösung von 3 g (10,2 mMol) -Benzamino- -cinnamyliden-essigsäure (I) in 50 ccm Eisessig wird mit einer Lösung von 1,5 ccm Brom (29,5 mMol) in 3 ccm Eisessig versetzt. Nach Stehen über Nacht wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Eisessig gewaschen. Man erhält so 2,3 g IX in fast reinem Zustand vom Schmp. 221°. (50% d.Th.)
4. Durch Bromierung von X Eine auf 60° erwärmte Lösung von 0,2 g (0,69 mMol) X in 5 ccm Eisessig wird mit 3 ccm einer Lösung von Brom in Eisessig (0,5 ccm Brom in 40 ccm Eisessig) versetzt. Nach Stehen über Nacht wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Eisessig gewaschen. 0,24 g (77% d.Th.) Schmp. 223°. Die Sub-

stanz gibt mit IX keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{18}H_{13}Br_2NO_3$ (451,1)	C	H	Br	N
ber.	47,92	2,91	35,49	3,11
gef.	47,66	2,94	35,43	3,00

CH: 4,191 mg; CO_2 : 7,32 mg; H_2O : 1,10 mg
 N: 4,934 mg, ccm N_2 : 0,133 26°/741 mm
 Br: 31,48 mg, ccm n/50 $AgNO_3$ 6,98

Darstellung der Verbindung X

1) durch Entbromieren von IX

15 g IX (33 mMol) werden in 150 ccm Tetrahydrofuran unter Zusatz von Raney-Nickel (hergestellt aus 10 g Raney-Metall) 2 1/2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abfiltrieren wird die Lösung in 750 ccm ca. 10%ige Salzsäure gegossen. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert.
 Fp. 227°, Ausbeute: 9,1 g (93% d.Th.)

$C_{18}H_{13}NO_3$ (291,3)	C	H	N
ber.	74,21	4,50	4,82
gef.	73,72	4,22	4,79

CH: 4,394 mg; CO_2 : 11,87 mg; H_2O : 1,66mg
 N: 4,940 mg; ccm N_2 : 0,209 24°/749 mm

2) Bildung aus VIIIb

2,7 g VIIIb (7,3 mMol), 1,2 g Natriumacetat und 10 ccm Eisessig wurden 3 Stunden im Bombenrohr auf 175° erhitzt. Die entstandene braune Lösung wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand mit Aether ausgezogen, wobei ein grosser Anteil ungelöst blieb. Der in Aether unlösliche Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Der in Wasser unlösliche Anteil bestand aus dem praktisch unlöslichen Natriumsalz von IX. Nach Behandeln mit Salzsäure in der Kälte und zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig wurden 0,47 g (22% d.Th.) IX vom Schmp. 223° erhalten. (Keine Schmelzpunktsdepression mit IX)

Der wasserlösliche Anteil gab beim Ansäuern mit Salzsäure 0,11 g Benzoesäure (12% d.Th.), Schmp. 120°. (Keine Schmelzpunktsdepression mit authentischem Material.)

Aus der aetherischen Lösung des Ansatzes liessen sich ausser sehr geringen Mengen (45 mg) XIII nur teeriges Produkt isolieren.

$C_{18}H_{13}NO_3$ (291,2)	%C	%H
ber.	74,21	4,50
gef.	73,77	4,61

CH: 4,199 mg; CO_2 : 11,35 mg H_2O : 1,73 mg

Darstellung der Verbindung XI

6 g X (20,6 mMol) werden in 250 ccm Eisessig gelöst und nach Zusatz von Pd-Kohle unter Normalbedingungen hydriert. Innerhalb von 2 Stunden wurden 450 ccm H_2 (0,2 Mol) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus CCl_4 umkristallisiert. Schmp. 156°, Ausbeute 5,6 g (9,3% d.Th.)

$C_{18}H_{15}NO_3$ (293,31)	C	H	N
ber.	73,70	5,15	4,78
gef.	73,89	5,07	4,69

CH: 4,236 mg; CO_2 : 11,47 mg; H_2O : 1,92 mg

N: 5,333 mg, ccm N_2 : 0,219 $26^{\circ}/761$ mm

Oxydation von XI zu Benzoesäure und Hydrozimtsäure

0,31 g (1 mMol) fein zerriebenes XI werden in 5 ccm gesättigter Sodalösung suspendiert. Die Suspension wurde mit einer Lösung von 0,21 g $KMnO_4$ in 25 ccm Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf unter Rückfluss erhitzt. Nach 5 Minuten Kochzeit wurden 0,1 g $KMnO_4$ in 10 ccm Wasser hinzugegeben. Nach insgesamt 15 Minuten Kochzeit wurde heiss abgesaugt und das farblose Filtrat angesäuert und ausgeäthert. Die aetherische Lösung wurde mit $CaCl_2$ getrocknet und i.Vak. eingedampft. Nach

14tägigem Stehen war der stark nach Phenylpropionsäure riechende sirupöse Rückstand grossenteils auskristallisiert.

Ausbeute: 0,20 g Schmp. 52-8°

Das Chromatogramm des Rückstandes ergab nach der Fleckenintensität schätzungsweise gleiche Anteile Benzoesäure (1 mMol = 0,122 g) und Phenylpropionsäure (1 mMol = 0,150 g) = 0,272 g. Nach der Menge des sauren Oxydationsproduktes (0,20 g) waren demnach ca. 70% der Phenylpropionsäure bzw. Benzoesäure erfasst worden.

Überführung von X und XI in Salze

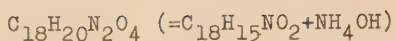
Suspendiert man eine Probe von X in gesättigter Sodalösung, so bemerkt man zunächst keine Veränderung, bei leichtem Erwärmen wird die Substanz etwas schmierig, um alsbald sich wieder zu verfestigen. Man kann die Na-Verbindung auf dem Filter mit Wasser auswaschen bis das Waschwasser nicht mehr alkalisch reagiert. Sie löst sich nicht in kaltem Wasser. Beim Erhitzen verkohlt sie oberhalb 370°. Beim Ansäuern der wässrigen Suspension mit verdünnter Salzsäure wird die Substanz zunächst völlig schmierig. Erst allmählich verfestigt sie sich und zeigt dann den Schmelzpunkt der Säure (Schmp. 223°) und gibt keine Depression mit ihr.

Analog verhält sich XI, nur ist die Na-Verbindung etwas wasserlöslich.

Erwärmt man 200 mg XI in konz. Ammoniaklösung, so tritt allmählich Lösung ein. Aus der filtrierten Lösung scheidet sich beim Abkühlen das Ammonsalz in Form von langen, stark lichtbrechenden Nadeln ab, die an der Luft allmählich verwittern. Die Verbindung lässt sich aus viel Aceton umkristallisieren.

Ausbeute: 145 mg Schmp. 192° (Zers.)

Beim Ansäuern erhält man XI zurück.



(328,4)

ber.

C

H

N

65,84

6,15

8,54

gef.

66,59

6,00

8,44

CH: 3,089 mg; CO_2 : 7,538 mg;

H_2O : 1,656 mg;

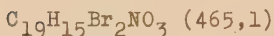
N: 3,216 mg, ccm N_2 : 0,243 $25^\circ/741\text{mm}$

Darstellung von XII

1) aus IX mit Diazomethan

Eine Suspension von 2 g IX (4,43 mmol) in 20 ccm Aether wird bis zur bleibenden Gelbfärbung mit aetherischer Diazomethanolösung versetzt. Es tritt sehr schnell unter Gasentwicklung völlige Lösung ein. Darauf wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (68% d.Th.) Schmp. 162°



C

H

Br

N

ber.

49,05

3,25

34,37

3,01

gef.

48,93

3,37

34,40

2,84

CH: 4,211 mg; 7,55 mg; H_2O : 1,27 mg

N: 5,078 mg, ccm N_2 : 0,131 $27^\circ/737\text{mm}$

Br: 34,70 mg, ccm n/50 AgNO_3 7,47.

2) durch Bromieren von trans-trans- α -Benzamino- α -(cinnamyliden-essigsäuremethylester (Ib)

Eine 70° warme Lösung von 12,3 g (40 mmol) Ib in 80 ccm Eisessig wird mit 9 ccm Brom (0,18 Mol) versetzt. Aus der abgekühlten Lösung scheidet sich ein kristalliner gelblicher Niederschlag ab, der nach zwei Stunden abgesaugt und in 10 ccm Methanol aufgenommen wird. Hierbei geht die Substanz zunächst in Lösung, um gleich darauf als feines, farbloses Kristallpulver auszufallen.

Ausbeute: 10,5 g (56,5% d.Th.) Schmp. 162°

Das Produkt gibt mit nach 1) hergestelltem Produkt keine Depression.

3) durch Bromieren von XIII

Eine Suspension von 0,8 g (2,62 mMol) XIII in 10 ccm CCl_4 wird mit (6,25 mMol) einer Lösung von 1 ccm Brom in 3 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzt und 1/2 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach zweitägigem Stehen wurden die abgeschiedenen Kristalle abfiltriert und wie in den vorhergehenden Ansätzen mit Methanol behandelt.

Ausbeute: 0,4 g (33% d.Th.) Schmp. 162° , keine Schmelzpunktdepression mit dem aus IX und Diazomethan erhaltenen Produkt.

Darstellung der Verbindung XIII

1) durch Umsetzung von X mit Diazomethan

0,25 g (0,86 mMol) fein zerriebenes X werden in 5 ccm Aether suspendiert und mit aetherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt, wobei sich die Substanz sehr schnell auflöst. Darauf wird der Aether i.Vak. abgezogen und der Rückstand aus wenig Methanol umkristallisiert; lange, feine farblose Nadeln vom Schmp. 128°

Ausbeute: 0,21 g (80% d.Th.)

2) durch Entbromieren von XII

4,7 g XII (10 mMol) und Raney-Nickel (hergestellt aus 20 g Raney-Metall) werden in 300 ccm Methanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der Rückstand aus 60 ccm Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (71% d.Th.) Schmp. 128°

3) durch Umsetzung von X mit methanolischer HCl

In eine zum Sieden erhitzte Lösung von 1 g X (3,44 mMol) in 50 cm³ abs. Methanol wird drei Stunden lang trockenes

HCl-Gas eingeleitet. Darauf wird die Lösung i.Vak. auf 15 ccm eingeengt und der Niederschlag nach Abkühlen des Gemisches im Eisschrank abgesaugt. Man erhält die Methylverbindung so in reiner Form vom Schmp. 128°.

Ausbeute: 0,78 g (74,5% d.Th.)

$C_{19}H_{15}NO_3$ (305,32)

	C	H	N
ber.	74,75	4,96	4,59
gef.	74,89	4,97	4,60

CH: 2,538 mg; CO_2 : 6,973 mg; H_2O : 1,128mg

N: 3,057 mg, ccm N_2 : 0,123 26,4°/762 mm

Darstellung der Verbindung XIV

- 1) 2 g (6,82 mMol) feinpulverisiertes XI wird mit einer aetherischen Diazomethanlösung übergossen, wobei sich die Substanz unter stürmischer Stickstoffabgabe löst. Es werden weitere Mengen aetherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung hinzugesetzt. Nach zweistündigem Stehen wird das Lösungsmittel i.Vak. abgedunstet und der Rückstand aus 20 ccm Petrolaether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,83 g (87,5% d.Th.) Schmp. 73°.

- 2) aus XIII durch Hydrierung

Eine Lösung von 1 g (3,28 mMol) XIII in 100 ccm Methanol wird unter Zusatz von Raney-Nickel hydriert. Innerhalb einer halben Stunde wurden 70 ccm Wasserstoff aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde nach Abfiltrieren des Katalysators i.Vak. zur Trockene verdampft und der Rückstand aus Petrolaether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,76 g (75,5% d.Th.) Schmp. 73°

Die Substanz gibt keine Depression mit obigem Produkt.

- 3) aus XI mit methanolischer HCl

In eine siedende Lösung von 1 g (3,42 mMol) XI in 100 ccm abs. Methanol wird unter Rückfluss 5 Stunden lang trockenes

HCl-Gas eingeleitet. Das Lösungsmittel wird darauf i.Vak. abgezogen und der Rückstand mit Petrolaether ausgekocht. Von ungelösten bräunlichen Schmierern wird abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisiert XIV aus. Schmp. $69-71^{\circ}$, nach nochmaligem Umkristallisieren 73° .

Ausbeute: 0,57 g (54,5% d.Th.)

$C_{19}H_{17}NO_3$ (307,33)	C	H	N
ber.	74,25	5,58	4,56
gef.	74,22	5,60	4,65
CH: 2,84 mg; CO_2 : 7,732 mg; H_2O : 1,424 mg			
N: 2,873 mg, ccm N_2 : 0,119 25,7°/747 mm			

Verseifung von XIII zu X

0,50 g (1,64 mMol) XIII werden in 20 ccm Aceton gelöst. Die Lösung wird mit 2 ccm 10%iger NaOH versetzt. Es bilden sich zwei Schichten. Auf Zusatz von Wasser verschwinden die Schichten. Die starke Trübung verschwindet beim Kochen, eventuell muss weiter Wasser hinzugefügt werden. Beim Abkühlen fällt das Na-Salz von X in voluminösen, haarfeinen, wattigen Kristallaggregaten aus. Aus salzsäurehaltigem Eisessig erhält man X in einer Ausbeute von 0,32 g (67% d.Th.), Schmp. 227° . Die Substanz gibt mit X keine Schmelzpunktsdepression.

Verseifung von XIV zu XI

Eine Lösung von 0,10 g XIV (0,33 mMol) in 5 ccm Methanol wird mit 0,5 ccm 40%iger NaOH versetzt, wobei fast augenblicklich ein Niederschlag ausfällt, der sich auf Zusatz von 30 ccm Wasser beim Erwärmen löst. Auf Zusatz von verdünnter HCl fällt XI zunächst als milchige Trübung, die allmählich kristallisiert. Nach Stehen über Nacht wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i.Vak. getrocknet.

Ausbeute: 0,05 g (52,5% d.Th.) Schmp. 156°

Die Substanz gibt XI keine Schmelzpunktsdepression.

2-Oxo-4-phenyl-butylamin-hydrochlorid (XV)

2,9 g XI (10 mMol) werden in einem Gemisch von 75 ccm konz. Salzsäure und 30 ccm Eisessig 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die erkaltete Lösung wird zur Entfernung der Benzoesäure zweimal mit je 70 ccm Aether ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wird i. Vak. völlig zur Trockene verdampft und der erhaltene Rückstand in 3 ccm absolutem Alkohol aufgenommen. Durch Zugabe von 25 ccm trockenem Aether fällt das Hydrochlorid des Ketamins aus, das durch Umkristallisieren aus 10 ccm trockenem Tetrahydrofuran in seidigen Nadeln vom Schmp. 160° (Zers.) erhalten wird.

Ausbeute: 1,2 g (61% d.Th.)

$C_{10}H_{14}ClNO$ (199,7)

	% C	% H	% Cl	% N
ber.	60,15	7,06	17,76	7,00
gef.	60,25	6,84	17,63	6,80

CH: 4,271 mg; CO_2 : 9,43 mg; H_2O : 2,61 mg;

Cl: 21,16 mg, ccm n/50 $AgNO_3$: 5,26

N: 6,004 mg, ccm N_2 : 0,360 $26^{\circ}/755$ mm Hg

1-Benzamino-2-oxo-4-phenyl-butan (XVa)

In eine Lösung von 0,6 g (3 mMol) 2-Oxo-4-phenyl-butylamin-hydrochlorid in 3 ml Eisessig fügt man nach Zugabe von 0,65 g (8 mMol) Natriumacetat tropfenweise unter ständigem Schütteln 0,8 ccm (7 mMol) Benzoylchlorid hinzu. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur wird 10 Minuten lang auf dem Wasserbad erwärmt. Durch Zugabe von 10 ccm Wasser zur erkalteten Lösung wird das Reaktionsprodukt ausgefällt, das nach Stehen über Nacht abgesaugt und aus 10 ccm wässrigem Alkohol (2:3) umkristallisiert wird. Beim Umkristallisieren aus 4 ccm Tetrachlor-kohlenstoff erhält man das 1-Benzamino-2-oxo-4-phenyl-butan in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 88° .

Ausbeute: 0,5 g (62% d.Th.)

$C_{17}H_{17}NO_2$ (267,3)

	% C	% H	% N
ber.	76,36	6,41	5,25
gef.	76,16	6,48	5,30

CH: 4,142 mg; CO_2 : 11,56 mg; H_2O : 2,40 mg;

N: 5,020 mg, ccm N_2 : 0,235 $28^{\circ}/759$ mm Hg

Umsetzung von 2-Phenyloxazon-(5) mit β -Phenylpropionsäurechlorid

16 g 2-Phenyloxazon-(5) werden sofort nach ihrer Herstellung in 10 ccm β -Picolin gelöst und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 1,7 g β -Phenylpropionsäurechlorid versetzt. Der ausgeschiedene sirupöse Niederschlag lässt sich durch Verreiben wieder zur Lösung bringen. Nach einstündigem Stehen werden ca. 20 g Eis hinzugegeben. Anschliessend wird mit verdünnter Salzsäure (1:1) angesäuert. Nach Stehen über Nacht wird der schmierige Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Aus keinem Lösungsmittel liessen sich kristallisierte Produkte erhalten. Durch Kochen in Acetanhydrid liess sich in geringer Menge durch Einengen ein kristalliner Körper isolieren, der nach Umkristallisieren aus Isopropanol einen Schmelzpunkt von 156° zeigte. Ausbeute: 0,05 g

Aus der Elementaranalyse liess sich eine Verbindung der Summenformel $C_{20}H_{17}NO_4$ errechnen. Der Mischschmelzpunkt mit XI lag bei 135° .

$C_{20}H_{17}NO_4$ (335,3)

	% C	% H	% N
ber.	71,64	5,12	4,18
gef.	71,71	5,13	4,06

CH: 2,819 mg; CO_2 : 7,408 mg; H_2O : 1,293 mg

N: 3,688 mg; ccm N_2 : 0,132 25,5°/753 mm Hg

Umsetzung von Hippursäure mit Zimtsäureanhydrid

1,8 g Hippursäure, 0,8 g wasserfreies Natriumacetat und 6,4 g Zimtsäureanhydrid wurden in 15 ccm Pyridin durch 2-stündiges Rühren zur Lösung gebracht. Nach 2-tägigem Stehen wurde mit 50 ccm Wasser versetzt und mit Salzsäure angesäuert. Vom roten Sirup wurde abdekantiert. Eine Kristallisation konnte unter keinen Umständen erreicht werden. Durch Behandeln des Sirups mit heissem Acetanhydrid wurde in geringer Menge 0,12 g eines in gelben Nadeln kristallisierenden Körpers vom Schmelzpunkt 186° erhalten, aus dessen Elementaranalyse sich eine Verbindung der Summenformel $C_{20}H_{15}NO_4$ errechnen liess.

$C_{20}H_{15}NO_4$ (333,3)

	% C	% H	% N
ber.	72,06	4,54	4,22
gef.	71,35	4,50	3,80

CH: 2,533 mg; CO_2 : 6,633 mg; H_2O : 1,018 mg
N: 3,263 mg, ccm N_2 : 0,108 25,1°/763 mmHg

Darstellung des 2-Phenyl-4-(β -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5)
(XVIII)

21,1 g -Bromzimaldehyd (0,1 Mol), 17,9 g Hippursäure (0,1 Mol), 2 g wasserfreies Natriumacetat und 20 ccm Essigsäureanhydrid werden unter Rühren 1/2 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte rotbräune Lösung wird unter Kühlung mit 100 ccm 1%iger Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird das Rohprodukt scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator aus 20 ccm Acetanhydrid umkristallisiert. Das in schönen gelben Nadeln kristallisierende 2-Phenyl-4-(β -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (XVIII) wird mit wenig Methanol gewaschen und wieder im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute: 17 g (48% d.Th.) Schmp. 97°

$C_{18}H_{12}BrNO_2$ (354,2)

	% C	% H	% Br	% N
ber.	61,04	3,42	22,57	3,96
gef.	60,87	3,77	22,37	3,83

CH: 3,061 mg; CO_2 : 6,828 mg; H_2O : 1,031 mg
N: 2,940 mg, ccm N_2 : 0,102 28,7°/742 mmHg
Br: 3,582 mg, 0,01n $AgNO_3$: 1,003 ccm

Darstellung der α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure
(XX)

10 g 2-Phenyl-4-(β -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (28,3 mMol) werden in 100 ml Eisessig gelöst und bei 80° mit 100 ccm 2n-Salzsäure versetzt. Nach 10 Minuten werden unter Rühren 100 ccm Wasser hinzugegeben. Nach dreistündigem Stehen im Eisbad wird die Säure abgesaugt und aus 200 ccm Isopropanol-Wasser (7:3) unkristallisiert. Farblose, lange Nadeln.

Ausbeute: 8,5 g (81% d.Th.) Schmp. 180° (Zers.)

C₁₈H₁₄BrNO₃ (372,2)

	% C	% H	% Br	% N
ber.	58,08	3,79	21,47	3,77
gef.	58,46	3,74	21,30	3,68

CH: 2,825 mg; CO₂: 6,052 mg; H₂O: 0,944 mg

Br.: 4,045 mg; ccm 0,01n AgNO₃: 1,078

N: 2,882 mg; ccm N₂ 0,096 25,1°/734 mmHg

Darstellung des α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure-methylesters (XXI)

2,3 g α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure (XX) werden in 50 ccm Methanol gelöst und bei 5° mit einer ätherischen Diazo-methanolösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Der durch Abdunsten des Aethers isolierte Ester wird aus 150 ccm Ligroin umkristallisiert.

Lange, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 115°

Ausbeute: 2,2 g (92% d.Th.)

C₁₉H₁₆BrNO₃ (386,2)

	% C	% H	% Br	% N
ber.	59,08	4,18	20,69	3,63
gef.	59,23	4,16	20,53	3,90

CH: 2,976 mg; CO₂: 6,459 mg; H₂O: 1,106 mg

Br.: 3,231 mg, 0,01 n AgNO₃: 0,830 ccm

N: 3,200 mg, ccm N₂: 0,112 24,4°/737 mm Hg

Hydrolyse der α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure (XX) zur trans- α -Benzamino- α -phenylpropargyliden-essigsäure (XXII) und cis- α -Benzamino- α -phenylpropargyliden-essigsäure bzw. dessen Azlacton (XXIIb)

3,7 g XX (10 mmol) werden in 100 ccm 2,4%iger Natronlauge erwärmt, wobei sich zunächst rote Massen abscheiden, die sich bei weiterem Erwärmen auf Siedetemperatur farblos lösen. Nach dem Abkühlen wird mit Salzsäure angesäuert. Die sich zunächst ölig

abscheidende Säure verfestigt sich bald. Sie wird abgesaugt und aus 20 ccm Eisessig umkristallisiert. Farblose Kristalldrusen vom Schmelzpunkt 204° (Zers.)

Ausbeute: 1,7 g (58% d.Th.)

XXII: $C_{18}H_{13}NO_3$ (291,3)	% C	% H	% N
ber.	74,21	4,50	4,82
gef.	74,11	4,67	4,50

CH: 2,537 mg; CO_2 : 6,902 mg; H_2O : 1,058 mg
N: 3,042 mg, ccm N_2 1,21 25,3⁶/756 mm

Die essigsäure Kristallisationsmutterlauge wird mit 60 ccm Wasser verdünnt. Die sich sirupös abscheidende Säure wird nach 12-stündigem Stehen durch Abdekantieren der überstehenden Flüssigkeit isoliert und durch Erwärmen in ca. 4 ccm Acetanhydrid gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich cis-2-Phenyl-4-phenylpropargyliden-oxazolon-(5) (XXIIb) in rotbraunen schimmernden Blättchen vom Schmelzpunkt 177° ab.

Ausbeute: 0,3 g (11% d.Th.)

XXIIb: $C_{18}H_{11}NO_2$ (273,3)	% C	% H	% N
ber.	79,11	4,06	5,13
gef.	79,16	4,39	5,08

CH: 2,859 mg; CO_2 : 8,293 mg; H_2O : 1,122 mg
N: 3,179 mg, ccm N_2 0,143 26,0⁰/752 mm

Darstellung des cis- α -Benzamino- β -phenylpropargyliden-essigsäuremethylesters vom Schmp. 108° (XXIIIb)

Eine Suspension von 0,27 g (1 mMol) cis-2-Phenyl-4-phenylpropargyliden-oxazolon-(5) XXIIb vom Schmp. 177° in 8 ccm Methanol wurden mit 0,4 ccm 10%iger methanolischer Natronlauge versetzt, wobei sich die Suspension allmählich löste. Darauf wurde die Lösung i.Vak. bei 20° auf etwa die Hälfte eingedampft und darauf mit 20 ccm Wasser versetzt. Die ölige Fällung verfestigte sich allmählich.

Der Niederschlag wurde im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute: 0,27 g (88% d.Th.) Schmp. 108°

Das Produkt wurde aus 3 ccm Methanol umkristallisiert. Derbe, farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 108°.

$C_{19}H_{15}NO_3$ (305,3)	% C	% H
ber.	74,74	4,95
gef.	74,45	5,18

CH: 2,757 mg; CO_2 : 7,523 mg; H_2O : 1,277 mg

Darstellung des trans-~~X~~-Benzamino-⁴~~X~~-phenylpropargyliden)-essigsäuremethylesters (XXIIa) vom Schmp. 125°

0,40 g trans-2-Phenyl-4-⁴phenylpropargyliden)-oxazolon-(5) (1,46 mMol) (XXIIa) werden in 5 ccm Methanol suspendiert. Nach Zugabe einiger Tropfen 10%iger methanolischer Natronlauge löst sich das Azlacton auf. Mit 5 ccm Wasser und 1 Tropfen konzentrierter Salzsäure wird der Ester gefällt, der aus 40 ccm Methanol-Wasser (2:1) umkristallisiert wird. Farblose Nadeln.

Ausbeute: 0,4 g (89% d.Th.) Schmp. 125°

$C_{19}H_{15}NO_3$ (305,3)	% C	% H
ber.	74,74	4,95
gef.	74,55	4,86

CH: 2,929 mg; CO_2 : 8,002 mg; H_2O : 1,271 mg

Bromwasserstoffanlagerung an cis- bzw. trans-2-Phenyl-4-⁴(phenylpropargyliden)-oxazolon-(5) (XXIIa bzw. XXIIb) zum 2-Phenyl-4-(⁴ γ -bromcinnamyliden)-oxazolon-(5) (XIXa)

1) In eine Lösung von 0,9 g (3,3 mMol) trans-2-Phenyl-4-⁴phenylpropargyliden)-oxazolon-(5) (XXIIa) in 45 ccm Eisessig wurde unter Eiskühlung bis zur Sättigung ein trockner HBr-Strom eingeleitet.

Der entstandene rote Niederschlag wurde abfiltriert und in 5 ccm Eisessig suspendiert. Auf Zusatz von 0,5 ccm Was-

ser färbte sich der Niederschlag gelb und löste sich bald farblos auf. Die Lösung wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand in 3 ccm Eisessig-Essigsäureanhydrid 2:1 durch Erwärmen gelöst. Die beim Abkühlen sich abscheidenden gelben Kristalle wurden abfiltriert und mit etwas Methanol gewaschen. Ausbeute: 0,73 g (63% d.Th.) Schmp. 137° . Das Produkt gab mit XIXa keine Schmelzpunktsdepression und wurde durch Methanolyse zur weiteren Identifizierung in den Ester XXXIa vom Schmelzpunkt 173° übergeführt.

- 2) In eine Lösung von 0,2 g cis-2-Phenyl-4-phenylpropargyliden)-oxazolone-(5) (0,73 mMol) (XXIIb) in 40 ccm Eisessig wurde analog 1) Bromwasserstoff eingeleitet. Die Lösung wurde darauf i.Vak. auf 15 ccm eingeeengt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und wie unter 1) mit verd. Essigsäure behandelt. Bei analoger Aufbereitung wurden 0,18 g (69% d.Th.) XIXa vom Schmp. 137° erhalten, die wie oben in den Ester XXXIa übergeführt wurden.

Darstellung des trans- bzw. cis-2-Phenyl-4-phenylpropargyliden)-oxazolons-(5) (XXIIa, Schmp. 125° bzw. XXIIb, Schmp. 177°) aus Phenyl-propargylaldehyd und Hippursäure nach der Erlenmeyer-synthese

10 g Phenylpropargylaldehyd (77 mMol), 6 g Natriumacetat, 14 g Hippursäure (78 mMol) und 24 ccm Acetanhydrid werden bis zur Lösung (ca. 1/2 Stunde) auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird der rotbraune Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

Ausbeute: 10,3 g (49% d.Th.) Schmelzpunkt ungenau um 100° . Das Rohprodukt wird in einer Mischung von 45 ccm Eisessig + 5 ccm Acetanhydrid auf 80° erwärmt. Der ungelöste Anteil besteht aus ziemlich reinem XXIIb. Er wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

Ausbeute: 6,1 g (29% d.Th.) Schmp. 170°

Durch Umkristallisieren aus Acetanhydrid werden 4,8 g (23% d.Th.) reines cis-2-Phenyl-4-phenylpropargyliden)-oxazolone-(5) in bräunlichen, schimmernden Blättchen vom Schmp. 177° erhalten.

Das Produkt gibt mit dem durch Alkalibehandlung von 2-Phenyl-4-(β -bromcinnamyliden)-oxazolon-(5) gewonnenen XXIIb keine Schmelzpunktsdepression.

Die essigsäure Mutterlauge von der Umkristallisation des Rohproduktes wurde auf ca. 15 ccm i.Vak. eingedampft. Nach 2-tägigem Stehen kristallisierte in geringer Menge das ziemlich unreine XXIIb aus. Es wurde abgesaugt und das Filtrat i.Vak. völlig eingedampft. Der Rückstand wurde nach Auswaschen mit Methanol aus 10 ccm Eisessig unter Zusatz einiger Tropfen Acetanhydrid umkristallisiert. Feine zitronengelbe Nadeln. Ausbeute: 2,3 g (11% d.Th.) Schmp. 121°. Durch weiteres Umkristallisieren aus Eisessig konnte das reine trans-2-Phenyl-4-phenylpropargyliden-oxazolon-(5) vom Schmp. 125° erhalten werden.

Darstellung des trans-2-Phenyl-4-phenylpropargyliden-oxazolons-(5) (XXIIa) aus der α -Benzamino- α -phenylpropargyliden-essigsäure (XXII)

1,0 g der α -Benzamino- α -phenylpropargyliden-essigsäure (XXII) (3,4 mmol) wurde in 5 ccm Acetanhydrid durch Erhitzen gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich XXIIa in schönen goldgelben Nadeln ab.

Ausbeute: 0,75 g (80% d.Th.). Schmp. 125°

$C_{18}H_{11}NO_2$ (273,3)	% C	% H	% N
ber.	79,11	4,06	5,13
gef.	79,06	4,32	5,21

CH: 2,587 mg; CO_2 : 7,494 mg; H_2O : 0,999 mg
N: 3,210 mg, ccm N_2 : 0,150 29,0°/750 mm Hg

Darstellung von α -Benzamino- γ -benzyliden- $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolid vom Schmelzpunkt 228° (XXVa) und vom Schmelzpunkt 185° (XXVb)

a) durch Hydrolyse des 2-Phenyl-4-(β -bromcinnamyliden)-oxazolons-(5) (XVIII) mit Natriumacetat in Eisessig

3,5 g (10 mmol) 2-Phenyl-4-(bromcinnamyliden)-oxazolon-(5) wurden in einer Lösung von 3 g Natriumacetat in 25 ccm 95%iger Essigsäure 1 1/2 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten

wurden 100 ccm Wasser hinzugesetzt. Der entstandene Niederschlag wurde nach einer Stunde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet.

• Rohausbeute: 2,5 g (87% d.Th.) Schmp. ungenau ab 180°

Das Rohprodukt wurde in 20 ccm Methanol erwärmt und der unlösl. Anteil nach dem Erkalten abfiltriert. Ausbeute: 1,6 g (56% d.Th.) Schmp. 223°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Eisessig wurden 1,2 g (42% d.Th.) XXVa vom Schmp. 228° in derben farblosen Kristallen erhalten. XXVa gibt mit dem isomeren X vom Schmp. 227° eine Schmelzpunktsdepression von ca. 20°.

Aus der methanolischen Mutterlauge hatte sich nach zweitägigem Stehen noch eine geringe Menge (0,05 g) (1,7% d.Th.) des schwerlöslichen XXVa abgeschieden.

Aus der filtrierten Mutterlauge wurde beim Eindampfen ein Rückstand erhalten, der in 5 ccm Methanol durch Kochen gelöst wurde. Beim Abkühlen der filtrierten Lösung schied sich XXVb in langen feinen Nadeln vom Schmp. 175° ab. Ausbeute: 0,52 g (18% d.Th.)

Nach zweimaligem weiteren Umkristallisieren aus Methanol blieb der Schmelzpunkt konstant bei 185°.

b) durch Hydrolyse der α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure (XX) mit Natriumhydrogencarbonat
(neben α -Benzamino- α -(β -oxo- γ -phenyl-propyliden)-essigsäure (XXIV))

3,7 g (10 mMol) α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure (XX) werden unter Rühren in 100 ccm gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bei Zimmertemperatur gelöst und anschliessend 15 Minuten lang auf 90° erwärmt. Ab 75° bilden sich unter Aufschäumen voluminöse Massen. Nach dem Abkühlen wird mit Salzsäure angesäuert und der entstandene Niederschlag nach drei Stunden abgesaugt. Das mit Wasser gewaschene Produkt wird mit 25 ccm Methanol verrührt und wieder abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 0,8 g (28% d.Th.) XXVa vom Schmelzpunkt 228°. Keine Schmelzpunktsdepression mit obigem XXVa vom Schmp. 228°.

XXVa) $C_{18}H_{13}NO_3$ (291,3)

	% C	% H	% N
ber.	74,21	4,50	4,82
gef.	74,27	4,48	5,34

CH: 2,654 mg; CO_2 : 7,223 mg;

H_2O : 1,062 mg

N: 2,781 mg; ccm N_2 : 0,133 25,2°/741 mm

XXVb) $C_{18}H_{13}NO_3$ (291,3)

	% C	% H	% N
ber.	74,21	4,50	4,82
gef.	74,68	4,63	5,03

CH: 2,738 mg; CO_2 : 7,493 mg;

H_2O : 1,134 mg

N: 2,111 mg; ccm N_2 : 0,094 25,3°/750 mm

Überführung von α -Benzamino- α -(β -oxo- γ -phenyl-propyliden)-essigsäure (XXIV) ins α -Benzamino- γ -benzyliden- $\Delta^{\alpha\beta}$, -butenolid vom Schmp. 228° (XXVa)

0,7 g α -Benzamino- α -(β -oxo- γ -phenyl-propyliden)-essigsäure (XXIV) werden in 3 ccm Thionylchlorid 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt, wobei allmählich Lösung erfolgt. Nach dem Abdestillieren des Thionylchlorids wird der erhaltene Rückstand zweimal aus 10ccm Acetanhydrid umkristallisiert.

Ausbeute: 0,55 g (83,4% d.Th.). Die Substanz schmilzt bei 228° und gibt mit XXVa keine Schmelzpunktsdepression.

α -Benzamino- α -(β -oxo- γ -phenyl-propyliden)-essigsäure (XXIV)

Der bei der Darstellung des Butenolids XXVa durch Einwirkung von Natriumhydrogencarbonat auf 3,7 g der α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure (XX) (10 mMol) erwähnte methanolische Auszug (60 ccm) wird unter Rühren mit 120 ccm 0,5%iger Salzsäure versetzt. Nach Stehen über Nacht wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und in Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst. Die filtrierte Lösung wird angesäuert. Der anfangs

sirupöse Niederschlag verfestigt sich in einigen Stunden und wird darauf abgesaugt. Nach dem Trocknen im Vakuum-exsikkator wird aus 125 ccm Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Farblose derbe Nadeln vom Schmelzpunkt 142°.

Ausbeute: 1,85 g (60% d.Th.)

$C_{18}H_{15}NO_4$ (309,3)	% C	% H	% N
ber.	69,89	4,89	4,53
gef.	69,99	4,86	4,45
CH: 2,947 mg; CO ₂ : 7,558 mg; H ₂ O: 1,280 mg			
N: 3,033 mg; ccm N ₂ : 0,120 26,9°/751 mm Hg			

2-Phenyl-4-(β-oxo-γ-phenyl-propyliden)-oxazolon-(5) (XXVI)

1,0 g α-Benzamino-α-(β-oxo-γ-phenyl-propyliden)-essigsäure (XXIV) (3,24 mMol) wird in 5 ccm Acetanhydrid 10 Minuten gekocht. Beim Abkühlen fällt das goldgelbe Azlacton XXVI in gelben Nadeln aus, die zur Reinigung aus 4 ccm Acetanhydrid umkristallisiert werden. Man saugt ab und wäscht mit 5 ccm Methanol nach.

Ausbeute: 0,75 g (80% d.Th.) Schmelzpunkt 153°

$H_{18}H_{13}NO_3$ (291,3)	% C	% H	% N
ber.	74,21	4,50	4,82
gef.	73,85	4,65	5,02
CH: 2,943 mg; CO ₂ : 7,964 mg; H ₂ O: 1,222mg			
N: 3,471 mg, ccm N ₂ : 0,154 26,2°/754 mmHg			

Darstellung des 1-Phenyl-3-benzyl-5-benzamino-pyridazons-(6) (XXVII)

0,5 g α-Benzamino-α-(β-oxo-γ-phenylpropyliden)-essigsäure (1,62 mMol) (XXIV), 0,5 ccm Phenylhydrazin und 5 ccm Isopropanol werden 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ccm 10%iger Salzsäure versetzt und das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt. Durch Umkristallisieren

aus Isopropanol oder Methanol wird XXVII in sternförmigen, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 128° erhalten.

Ausbeute: 0,4 g (65% d.Th.)

$C_{24}H_{19}N_3O_2$ (381,4)	% C	% H	% N
ber.	75,57	5,02	11,02
gef.	75,35	5,05	10,99

CH: 2,910 mg; CO_2 : 8,035 mg; H_2O : 1,312mg
N: 3,044 mg, ccm N_2 : 0,300 29,1 $^{\circ}$ /750mm Hg

α -Benzamino- γ -oxo- δ -phenylvaleriansäure (XXVIII)

2,0 g α -Benzamino- α -(β -oxo- γ -phenyl-propyliden)-essigsäure (6,5 mMol) (XXIV) wurden in 80 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 0,3 g Palladiumchlorür bei Zimmertemperatur hydriert. Es wurden 180 ccm Wasserstoff (innerhalb zwei Stunden) aufgenommen. Die filtrierte Lösung wurde i.Vak. eingedampft und der sirupöse Rückstand in 15 ccm Eisessig durch Erwärmen gelöst. Der beim Abkühlen sich abscheidende kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und aus 40 ccm Isopropanol umkristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmelzpunkt $174-5^{\circ}$. Ausbeute: 1,55 g (77% d.Th.)

$C_{18}H_{17}NO_4$ (311,3)	% C	% H	% N
ber.	69,44	5,51	4,50
gef.	69,27	5,55	4,56

CH: 2,788 mg; CO_2 : 7,077 mg; H_2O : 1,382mg
N: 3,279 mg, ccm N_2 : 0,131 23,9 $^{\circ}$ /755 mmHg

α -Amino- γ -oxo- δ -phenylvaleriansäure-hydrochlorid (XXIX)

Eine Lösung von 1 g α -Benzamino- γ -oxo- δ -phenylvaleriansäure (XXVIII) in 25 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von 15 ccm konz. Salzsäure 8 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde darauf mit Kohle behandelt, filtriert und i.Vak. zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in 20 ccm Isopropanol gelöst.

Die Lösung wurde wieder i.Vak. eingedampft und der Rückstand wieder in 20 ccm absolutem Isopropanol gelöst. Durch allmähliche Zugabe von 80 ccm Aether kristallisierte das Hydrochlorid in farblosen Nadeln vom Schmp. 166° (Zers.) aus.

Ausbeute: 0,7 g (89% d.Th.)

$C_{11}H_{14}ClNO_3$ (243,7)

	% C	% H	% Cl	% N
ber.	54,21	5,79	14,55	5,75
gef.	54,48	5,74	13,95	5,94
CH: 2,777 mg; CO ₂ : 5,544 mg; H ₂ O: 1,425 mg				
Cl: 2,302 mg, ccm 0,01n AgNO ₃ : 0,905				
N: 2,695 mg; ccm N ₂ : 0,143 25,0°/743 mm				

α -Amino- γ -hydroxy- δ -phenylvaleriansäure (XXX)

0,4 g Natriumborhydrid in 10 ccm Wasser werden bei Raumtemperatur langsam unter Rühren mit einer Lösung von 0,7 g α -Amino- γ -oxo- δ -phenylvaleriansäure-hydrochlorid (2,88 mMol) (XXIX) in 5 ccm Wasser versetzt. Man rührt 1 Stunde weiter und kocht darauf 10 Minuten lang. Nach dem Abkühlen wird angesäuert und die Lösung i.Vak. zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird nach Trocknen im Vakuumexsikkator mit 20 ccm abs. Aethanol ausgezogen. Die alkoholische Lösung wird i.Vak. eingedampft. Das als Rückstand erhaltene hygroskopische Hydrochlorid kristallisiert aus 5 ccm absolutem Dioxan in farblosen Nadeln. Diese werden abgesaugt und in 3ccm Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird mit 5 Tropfen konz. Ammoniaklösung versetzt. Nach dreitägigem Stehen kristallisiert die Aminosäure aus. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus ca. 10 ccm Aethanol erhält man das eine Diastereomere in glänzenden Blättchen vom konstanten Schmelzpunkt 224° (Zers.) Ausbeute: 0,25 g (42% d.Th.) bezogen auf 100% Isomeren-Gemisch).

$C_{11}H_{15}NO_3$ (209,2)

	% C	% H	% N
ber.	63,14	7,22	6,70
gef.	62,92	7,27	6,78
CH: 2,870 mg; CO ₂ : 6,617 mg; H ₂ O: 1,864 mg			
N: 2,877 mg; ccm N ₂ : 0,180 26,5°/744 mm Hg			

Darstellung des Gemisches der geometrischen Isomeren des
2-Phenyl-4-(β -brom-cinnamyliden)-oxazolons-(5) (XIXa und XIXb)

10 g (47,5 mMol) β -Bromzimaldehyd, 8,8 g (47,5 mMol) Hippursäure, 3,8 g Natriumacetat und 40 ccm Acetanhydrid werden ca. 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist. Die Lösung wird heiss in ein Becherglas gegossen und der beim Abkühlen entstandene Niederschlag nach zwei Stunden abgesaugt, mit Wasser und anschliessend mit etwas Methanol gewaschen. Der im Exsiccator getrocknete gelbe Niederschlag schmilzt bei 110/115°.

Ausbeute: 13,5 g (80% d.Th.)

Darstellung von α -Benzamino- α -(β -brom-cinnamyliden)-essigsäure-methylester XXXIa (Schmp. 173°)

(Methanolyse des rohen Isomerengemisches XIXa und XIXb)

10 g Isomerengemisch von XIXa und XIXb vom Schmp. 110-115° werden in 200 ccm Methanol aufgeschlemmt. Die Suspension wird mit 12 ccm 10%iger methanolischer Natriumhydroxydlösung versetzt und unter gelegentlichem Umschütteln 1 1/2 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Der entstandene farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und i.Vak. getrocknet. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Eisessig, 173°, Ausbeute: 3,5 g XXXIa (30% d.Th.)

Die Mutterlauge wurde auf 40 ccm eingeengt und mit 40 ccm Wasser versetzt, worauf noch 1,5 g (14% d.Th.) XXXIa vom Schmp. 171° ausfielen.

C₁₉H₁₆BrNO₃ (386,2)

	% C	% H	% Br	% N
ber.	59,08	4,18	20,70	3,63
gef.	59,28	4,25	20,90	3,60
CH: 4,185 mg; CO ₂ : 9,09 mg; H ₂ O: 1,59 mg				
N: 4,600 mg, ccm N ₂ : 0,148 30°/756 mm				
Br: 31,80 mg, ccm n/50 AgNO ₃ 4,16				

(Das Filtrat lieferte beim Ansäuern mit verdünnter HCl eine Säure vom Schmelzpunkt 193°, die zu XIXb weiterverarbeitet wurde.)

Darstellung des 2-Phenyl-4-(γ -brom-cinnamyliden)-oxazolons-(5)
vom Schmelzpunkt 167° (XIXb)

Die bei der Methanolyse des rohen Isomerengemisches XIXa und XIXb nach Abtrennung des Esters XXXIa durch Ansäuern des Filtrats anfallende Säure vom Schmelzpunkt 193° (2,8 g) wurde durch Erwärmen in 5 ccm Acetanhydrid ins Azlacton XIXb überführt, das beim Abkühlen z.T. in gelben seidigen Nadelchen, z.T. in größeren rotorangenen Kristallen anfiel, die sich mechanisch trennen liessen. Beide Formen schmelzen bei 167°. Die rote Form konnte auch beim Lösen des Gemisches in Eisessig abgetrennt werden, da sich die feinen gelben Kristalle viel schneller lösen als die roten. Die roten Kristalle gaben beim Umkristallisieren aus Acetanhydrid wieder Gemische von roten und gelben Kristallen, zuweilen sogar nur gelbe Kristalle. Der Schmelzpunkt änderte sich nicht.

Ausbeute: 1,9 g (19% d.Th.) bezogen auf das Azlacton-Gemisch.

$C_{18}H_{12}BrNO_2$ (354,2)

	C	H	N	Br
ber.	61,04	3,42	3,96	22,57
gef.	61,32	3,45	3,88	22,47

CH: 2,984 mg; CO_2 : 6,705 mg; H_2O : 0,92 mg

N: 3,091 mg, ccm N_2 : 0,105 24,8⁶/758 mm

Br: 3,427 mg, ccm 0,1n $AgNO_3$ 0,962

2-Phenyl-4-(γ -brom-cinnamyliden)-oxazolons-(5) (XIXa) vom
Schmp. 137°.

3,72 g XXXII (10 mMol) werden in 20 ccm Acetanhydrid durch Erhitzen gelöst. Die Lösung wird i.Vak. auf ca. 10 ccm eingengt. Nach Stehen über Nacht wird das kanariengelbe Azlacton abgesaugt.

Ausbeute: 1,50 g (42,5% d.Th.) Schmp. 137°

$C_{18}H_{12}BrNO_2$ (354,2)

	C	H	N	Br
ber.	61,04	3,42	3,96	22,57
gef.	61,40	3,62	3,76	22,33

CH: 4,363 mg; CO_2 : 9,82 mg; H_2O : 1,41 mg

N: 7,280 mg, ccm N_2 : 0,236 25°/758 mm

Br: 27,49 mg, ccm n/50 $AgNO_3$ 3,85

~~α~~ -Benzamino- ~~α~~ -(~~γ~~ -brom-cinnamyliden)-essigsäure (XXXII)

Eine auf 70° erwärmte Lösung von 10 g VII (23 mMol) in 150 ccm Eisessig wird mit 10 ccm konz. HCl versetzt, gleich auf ca. 30° abgekühlt und i.Vak. auf ca. 50 ccm eingeeengt. Der sich dabei bildende farblose, etwas gallertige Niederschlag wird abgesaugt. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge erhält man noch geringe Mengen gleicher Substanz, die mit der Hauptmenge vereinigt werden. Nach dem Waschen mit Wasser wird i.Vak. getrocknet, und aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt bei 218° (Zers.)

Ausbeute: 2,5 g (29% d.Th.)

Die Substanz ist bromhaltig, aber durch Umkristallisieren schwer zu reinigen, da sie der Analyse nach offenbar gleichzeitig entstandene entbromierte Säure enthält, von der sie schwer zu trennen ist. Die Reinsubstanz erhält man durch Verseifen des wesentlich leichter zu reinigenden XXXIa.

1) Alkalische Spaltung von XXXIa

1,0 g (2,6 mMol) XXXIa (Fp. 172-3°) wird in 5 ccm Aceton suspendiert. Auf Zusatz einiger Tropfen 40%iger Natronlauge geht die Suspension mit gelber Färbung in Lösung. Auf Zusatz von Wasser tritt keine Fällung mehr auf. Die entstandene Säure XXXII wird mit verdünnter Salzsäure als gallertige voluminöse Masse ausgefällt, abgesaugt und nach Waschen mit Wasser bei 100° getrocknet. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Eisessig: 231° (Zers.)

Ausbeute: 0,7 g (72,5% d.Th.)

2) Saure Spaltung von XIXa

1 g (2,82 mMol) XIXa (Fp. 137°) wird in 10 ccm Eisessig durch Erwärmen gelöst. Die 90° heisse gelbe Lösung wird mit 1 ccmkonz. Bromwasserstoffsäure (d=1,49) versetzt, wobei ein rotes Additionsprodukt ausfällt. Nach Zugabe von 1 ccm Wasser wird erhitzt, wobei der Niederschlag mit schwach gelber Färbung in Lösung geht. Auf Zusatz von 20ccm Wasser fällt XXXII gallertig aus. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen: Schmp. 231° (Zers.)

Ausbeute: 0,92 g (87,5% d.Th.)

$C_{18}H_{14}BrNO_3$ (372,21)	C	H	Br	N
ber.	58,08	3,79	21,47	3,77
gef.	58,26	4,01	21,18	3,54
CH: 4,468 mg; CO_2 : 9,54 mg; H_2O : 1,60 mg				
N: 8,546 mg, ccm N_2 : 0,265 25°/758 mm				
Br: 20,25 mg, ccm n/50 $AgNO_3$ 2,69				

Darstellung des α -Benzamino- α -(γ -bromcinnamyliden)-essigsäuremethylesters vom Schmelzpunkt 109° (XXXIb)

0,5 g des Azlactons XIXb wurden in 8 ccm Methanol suspendiert, bei vorsichtiger Zugabe einiger Tropfen 10%iger methanolischer Natronlauge trat Lösung ein. Durch Zusatz von 3 ccm Wasser fiel der Ester zunächst ölig an und verfestigte sich erst allmählich. Durch Umkristallisieren aus ca. 1 ccm Methanol wurde XXXIa in schönen kleinen Nadelchen vom Schmp. 109° erhalten.

Ausbeute: 0,1 g (18% d.Th.)

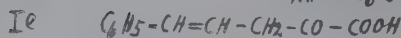
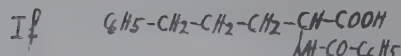
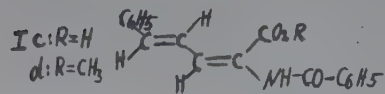
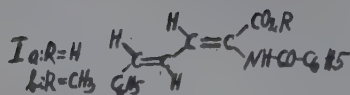
Sowohl die rote als auch die gelbe Form von XIXa gaben bei der Methanolyse den Ester XXXIb vom Schmp. 109°.

$C_{19}H_{16}BrNO_3$ (386,2)	C	H
ber.	59,11	4,18
gef.	59,55	4,39
CH: 2,994 mg; CO_2 : 6,528 mg; H_2O : 1,175mg		

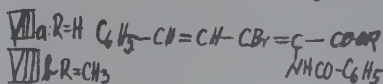
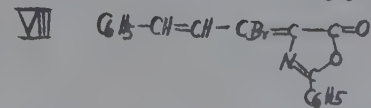
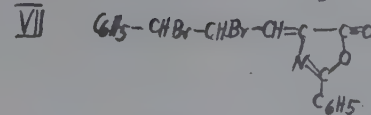
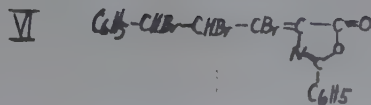
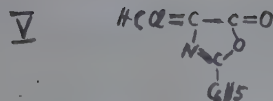
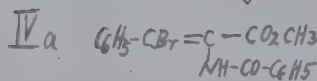
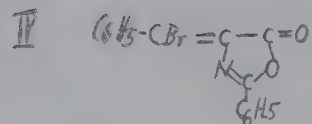
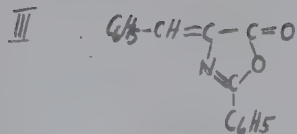
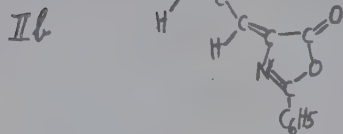
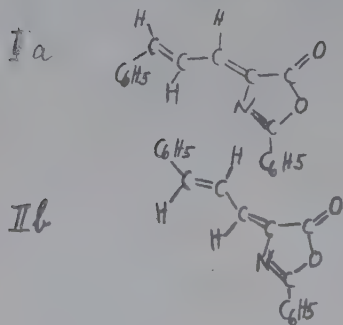
Verzeichnis der beschriebenen Verbindungen

	Seite
trans-trans-bzw. trans-cis-2-Phenyl-4-cinnamyliden-oxazolon-(5) (IIa bzw. IIb)	36-38
trans-trans- bzw. trans-cis- α -Benzamino- α -cinnamyliden-essigsäure (Ia bzw. Ic)	39
trans-trans- bzw. trans-cis- α -Benzamino- α -cinnamyliden-essigsäure-methylester (Ib bzw. Id)	40
α -Benzamino- δ -phenylvaleriansäure (If)	41
2-Methyl-4-cinnamyliden-oxazolon-(5)	42
α -Acetamino- α -cinnamyliden-essigsäure	42
Styrylbrenztraubensäure (Il)	43
2-Phenyl-4-(γ -phenyl- α, β, γ -tribrompropyliden)-oxazolon-(5) (VI)	44
2-Phenyl-4-(γ -phenyl- β, γ -dibrompropyliden)-oxazolon-(5) (VII)	45
2-Phenyl-4(α -brom-cinnamyliden)-oxazolon-(5) (VIII)	45
α -Benzamino- α -(α -brom-cinnamyliden)-essigsäure (VIIIa)	46
α -Benzamino- α -(α -bromcinnamyliden)-essigsäuremethylester (VIIIb)	47
Verbindung IX	48
Verbindung X	49
Verbindung XI	50-51
Verbindung XII	52
Verbindung XIII	53
Verbindung XIV	54
2-Oxo-4-phenyl-butylamin-hydrochlorid (XV)	56
1-Benzamino-2-oxo-4-phenyl-butan (XVa)	56
2-Phenyl-4-(β -bromcinnamyliden)-oxazolon-(5) (XVIII)	58
α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure (XX)	58
α -Benzamino- α -(β -bromcinnamyliden)-essigsäure-methylester (XXI)	59

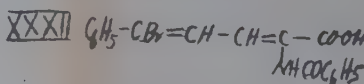
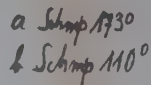
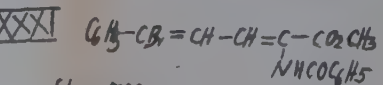
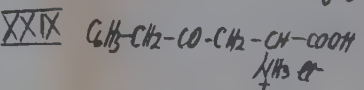
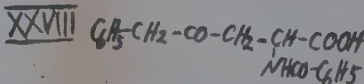
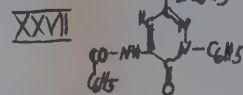
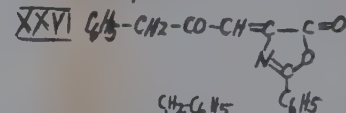
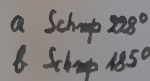
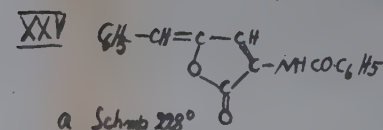
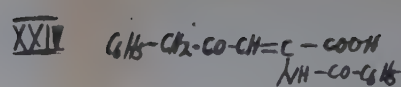
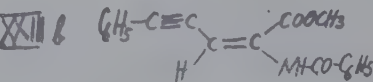
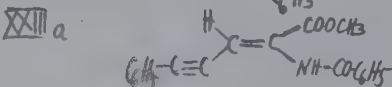
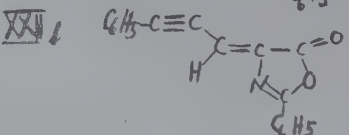
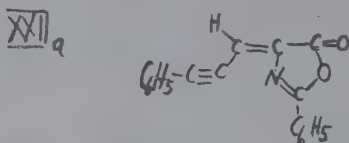
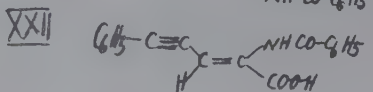
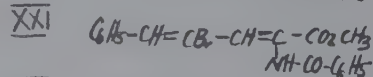
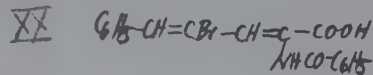
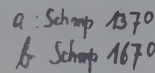
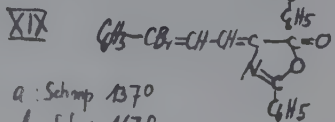
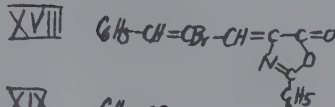
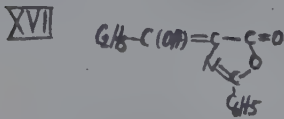
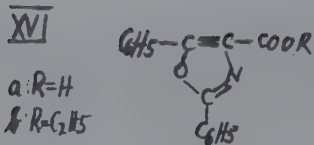
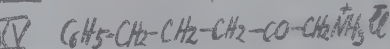
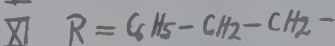
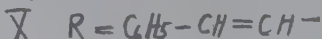
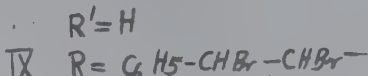
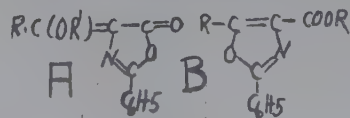
trans- α -Benzamino- α -(γ -phenylpropargylden)-essigsäure (XXII)	59
cis- α -Benzamino- α -(γ -phenylpropargylden)-essigsäuremethylester (XXIIb)	60
trans- α -Benzamino- α -(γ -phenylpropargylden)-essigsäuremethylester (XXIIa)	61
trans-2-Phenyl-4-(γ -phenylpropargylden)-oxazon-(5) (XXIIa)	62
cis-2-Phenyl-4-(γ -phenylpropargylden)-oxazon-(5) (XXIIb)	62
α -Benzamino- γ -benzyliden- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolid vom Schmelzpunkt 228° (XXVa)	63
α -Benzamino- γ -benzyliden $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolid vom Schmelzpunkt 185° (XXVb)	63-64
α -Benzamino- α -(β -oxo- γ -phenyl-propylden)-essigsäure (XXIV)	64-65
2-Phenyl-4-(β -oxo- γ -phenyl-propylden)-oxazon-(5) (XXVI)	66
1-Phenyl-3-benzyl-5-benzamino-pyridazon-(6) (XXVII)	66
α -Benzamino- γ -oxo- δ -phenylvaleriansäure (XXVIII)	67
γ -Amino- γ -oxo- δ -phenylvaleriansäure-hydrochlorid (XXIX)	67
α -Amino- γ -hydroxy- δ -phenylvaleriansäure (XXX)	68
2-Phenyl-4-(γ -brom-cinnamyliden)-oxazon-(5) vom Schmp. 157° (XIXa)	70
2-Phenyl-4-(γ -brom-cinnamyliden)-oxazon-(5) vom Schmp. 167° (XIXb)	70
α -Benzamino- α -(γ -brom-cinnamyliden)-essigsäuremethylester vom Schmp. 173° (XXXIa)	69
α -Benzamino- α -(γ -brom-cinnamyliden)-essigsäuremethylester vom Schmp. 109° (XXXIb)	72
α -Benzamino- α -(γ -brom-cinnamyliden)-essigsäure (XXXII)	71



II Gemisch aus II a u II b



Verbindungen IX bis XIV



lactonisiert, lässt sich durch hydrierende und hydrolysierende Reaktionen in die α -Amino- γ -hydroxy- δ -phenyl-valeriansäure (XXX) überführen. Es gelang überraschenderweise also, auf diesem Wege zu einer α -Amino- γ -hydroxysäure zu gelangen.

In einigen Fällen konnten die in dieser Arbeit beschriebenen Azlactone über entsprechende Säuren bzw. Ester in geometrische Isomere aufgetrennt werden. In ihrem chemischen Verhalten wurden jedoch keine Unterschiede beobachtet. Sie ergaben gleiche Bromierungs- und gleiche Abbauprodukte.

Bei den Abbaureaktionen durch saure Hydrolyse wurde ein bequemer Weg zur Darstellung der Styrylbrenztraubensäure (Ie) gefunden.

Lebenslauf

Am 23. November 1929 wurde ich, Ludwig Nüßlein, als Sohn des Hauptlehrers Otto Nüßlein und dessen Ehefrau Therese, geb. Kett, zu Erlangen geboren.

Nach der üblichen Schulausbildung legte ich im Jahre 1949 die Reifeprüfung am Alten Gymnasium in Bamberg ab, wo meine Eltern seit der Versetzung meines Vaters in dem Ruhestand leben.

Zum Studium der Chemie immatrikulierte ich mich im WS 49 an der Philosophisch-Theologischen Hochschule in Bamberg, an der ich mich im SS 53 dem Vorexamen unterzog. Im WS 54 folgte ich der Überführung der Bamberger Chemie-Studenten an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Hier legte ich nach Anfertigung der Diplom-Arbeit unter der wissenschaftlichen Betreuung von Herrn Prof. Dr. Pfleger im Juli 1957 die Diplom-Chemiker-Prüfung ab.

Die Finanzierung für die spätere Studienfortsetzung erfolgte vornehmlich aus eigenen Mitteln, die ich durch Industrie-Arbeit erwarb. Im Januar 1959 konnte ich mit der vorliegenden Arbeit beginnen, die unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Pfleger durchgeführt wurde. Im Januar 1961 fand sie ihren praktischen Abschluss.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN